

**EEG-Verlaufsanalyse
bei wiederholtem Schlafentzug
zur Behandlung
der endogenen Depression**

Axel Lorenz

1981

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Titel:

**EEG-Verlaufsanalyse
bei wiederholtem Schlafentzug
zur Behandlung
der endogenen Depression**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
Axel Lorenz
aus
Friedenfels

München 1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.1981



VORWORT

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde in der Zeit zwischen Dezember 1977 und Juli 1978 auf der Forschungsstation 0-3 der Psychiatrischen Klinik der Universität München ausgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung (MEDIS) der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in der Zeit zwischen Februar 1979 und April 1980.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K.J. Zander für die Überlassung des Themas sowie für vielfältige Anregungen und geduldige Diskussionen, mit denen er mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützte.

Ebenso möchte ich Herrn Dipl. math. W. Höbel für seine sehr hilfreiche Mitarbeit im Bereich der komplexen statistischen Analyse danken.

Auch dem Personal der Station 0 - 3 danke ich für seine kameradschaftliche Mitarbeit, die vieles erleichtert hat.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

A. Verzeichnis der Abbildungen (im Text)	4
B. Verzeichnis der Tabellen (im Anhang)	7
C. Verzeichnis der Abkürzungen	8
1. Einleitung	
1.1 Ziel der Arbeit	9
1.2 Zum Begriff der endogenen Depression	10
1.3 Kurze Synopsis der traditionellen Behandlungsmethoden der Depression	12
1.4 Schlafentzug als eine Therapieform	14
1.5 Der Schlaf der Depressiven	19
1.5.1 Schlafdauer	20
1.5.2 Häufiges Erwachen	21
1.5.3 Delta-Schlaf	22
1.5.4 REM-Schlaf	23
1.5.5 Longitudinalstudien	24
1.6 Die Schlafstadienanalyse	28
2. Patienten, Material, Methoden	31
2.1 Die Patienten	31
2.2 Der Versuchsaufbau	33
2.3 Die Meßmethoden	35
2.4 Die Durchführung	39
2.5 Die Statistik	42
2.5.1 Statistische Tests	42
2.5.2 Erläuterungen zur statistischen Auswertung	44

2.6	Definitionen des Therapieerfolges und der Gruppen	48
2.6.1	Therapieerfolg	48
2.6.2	Gruppendefinitionen	49
2.7	Arbeitshypothesen	51
3.	Ergebnisse	53
3.1	Allgemeines	53
3.1.1	Beschreibung der Gesamtpopulation	53
3.1.2	Einfluß der SE-Behandlungen auf die psychopathologische Symptomatik zu verschiedenen Zeitpunkten	55
3.1.2.1	Psychopatholog. Auswirkungen des 1. SE auf die Gesamtpopulation und die Untergruppen	55
3.1.2.2	Psychopatholog. Auswirkungen des 6. SE auf die Gesamtpopulation und die Untergruppen	59
3.2	Allgemeine Ergebnisse	65
3.2.1	Einzelkasuistiken	68
3.3	Einzelergebnisse	80
3.3.1	EEG-Analyse -Schlafpolygraphie, Einzelkasuistik-	80
3.3.2	EEG-Analyse der Schlafparameter	100
3.3.2.1	REM-Latenz	100
3.3.2.2	EEG-Analyse der Gesamtpopulation	103

3.3.2.3	EEG-Analyse im Bezug zum Therapieerfolg und zum Gesamtverlauf	108
3.3.3	Physiologie- und Biochemiedaten im Gesamtverlauf	125
3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	128
4.	Diskussion	130
4.1	Psychopathologie	134
4.2	EEG-Einzelergebnisse	138
4.2.1	Wachstadien	138
4.2.2	REM-Latenz	143
4.2.3	TST	145
4.2.4	SWS und Stadium 4	147
4.2.5	REM-Zeit	151
4.2.6	REM-Zyklus	152
4.2.7	REM-Dichte	153
4.3	Biochemie	154
5.	Zusammenfassung	159
6.	Tabellarischer Anhang	163
7.	Literaturverzeichnis	177

A. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

SEITE

Abbildung 1	Hamilton-Score-Zeitverlauf	56
Abbildung 2	v. Zerssen-Selbstbefindlichkeit -Zeitverlauf	58
Abbildung 3	Clusteranalyse der Psychopathologiebefunde	63
Abbildung 4	Unterschiedliches Ansprechen auf einfachen und seriellen SE	66
Abbildung 5	Telemetr. Schlaf-Wach-Polygraphie im Verlauf 1 SE-Behandlungsserie mit gutem Erfolg	81
Abbildung 6	Telemetr. Schlafpolygraphie im Verlauf 1 SE-Behandlungsserie, mit gutem Erfolg	84
Abbildung 7	Schlafpolygraphie im Verlauf 1 SE-Behandlungsserie, ohne Erfolg	86
Abbildung 8	Schlafpolygraphie im Verlauf 1 SE-Behandlungsserie, ohne Erfolg	88
Abbildung 9	Telemetr. Schlafpolygraphie im Verlauf 1 SE-Behandlungsserie, Erfolg nur nach 1. SE	90
Abbildung 10	Schlafpolygraphie im Verlauf 1 SE-Behandlungsserie, ohne Erfolg	92

Abbildung 11	Schlafpolygraphie im Verlauf 1 SE-Behandlungsserie, mit spätem Erfolg und verzögerter Normalisierung	94
Abbildung 12	Telemtr. Schlaf-Wach-Polygraphie im Verlauf 1 SE-Behandlungsserie, mit spätem Erfolg	96
Abbildung 13	Telem. Schlafpolygraphie im Verlauf von SE-Behandlungsserien, Vergleich zwischen gutem und keinem Erfolg	98
Abbildung 14	REM-Latenzen im Verlauf von SE-Serien zur Behandlung endog. Depr.	101
Abbildung 15	Schlafparameter im Verlauf von SE-Serien zur Behandlung endog. Depr.	104
Abbildung 16	REM-Schlafparameter im Verlauf von SE-Serien zur Behandlung endog. Depr.	105
Abbildung 17	Serieller SE als nichtpharmakologische Behandlung depressiver Psychosen	110
Abbildung 18	Korrelationsrechnung: Wachzeit der Ausgangsnacht und Abnahme in Hamilton-Score	112

Abbildung 19	Korrelationsrechnung: Totale Schlafzeit der Ausgangsnacht und Abnahme im Hamilton-Score	112
Abbildung 20	Effektive Schlafzeit (TST)	115
Abbildung 21	Zeit vom Einschlafen bis Aufwachen (SPT)	115
Abbildung 22	Slow-wave-sleep (SWS)	118
Abbildung 23	Stadium der "schnellen Augenbewegungen" (T-REM)	120
Abbildung 24	Verhältnis von REM- zu non-REM-Schlaf (REM/non-REM)	122
Abbildung 25	Anzahl der "schnellen Augenbewegungen" (Anzahl REM)	122
Abbildung 26	Gesamtstadienwechsel	124
Abbildung 27	Hypothetisches Schema zur unterschiedl. Beziehung zwischen Depression und Schlafstörung bei R und NR auf seriellen SE	132

B. VERZEICHNIS DER TABELLEN i. ANH.

	SEITE
Tabelle 1 EEG-Schlafstudien bei depressiven Patienten	164
Tabelle 2 Schlafparameter	165
Tabelle 3 Zusammensetzung der Gesamtpopulation	166
Tabelle 4 Vergleich der Untergruppen	166
Tabelle 5 Programm I mit Meßzeitpunkten	167
Tabelle 6 Programm II	168
Tabelle 7 Verlauf der Hamilton-Skala unter Therapie mit seriellen SE	169
Tabelle 8 Verlauf der v. Zerssen-Skala unter Therapie mit seriellen SE	170
Tabelle 9 Verlauf der AMP-Syndrome unter Therapie mit seriellen SE	171
Tabelle 10 Einzeldaten für REM-Latenzanalyse	172
Tabelle 11 Gruppen-Mittelwertsdaten zur Verlaufsanalyse	173
Tabelle 12 Signifikante Hauptergebnisse der Verlaufsanalyse	174
Tabelle 13 Gruppen-Mittelwertsdaten der Varianzanalyse	175
Tabelle 14 Signifikante Hauptergebnisse der Varianzanalyse	176

C. VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

B	Ausgangsnacht
ECT	Elektrokrampftherapie
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FU	Follow-up = Nachbeobachtung
FU-SE	Follow-up-Schlafentzug
M	Gesamtpopulation
NA	Noradrenalin
NR	Non-Responder = Patienten, die durch SE nicht gebessert werden
NR1	Patienten, die nach dem 1. SE nicht gebessert werden
R	Responder = Patienten, die durch den SE gebessert werden
R1	Patienten, die nach dem ersten SE gebessert sind
Rec	Erholungsnacht nach einem SE
REM	Rapid-eye-movement = Schlafstadium der "schnellen Augenbewegungen"
SE	Schlafentzug; (auch SD = sleep deprivation)
SPT	Sleep-period-time = die gesamte Zeit vom Einschlafen bis zum Aufwachen
SWS	Slow-wave-sleep = Tiefschlafstadien 3 und 4 zusammengefaßt
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TST	Total-sleep-time = reine Schlafzeit ohne intermittierende Wachzeiten
Zp	Zeitpunkt

1. EINLEITUNG

1.1 ZIEL DER ARBEIT

Die Möglichkeit der Behandlung der endogenen Depression mittels Schlafentzug ist seit 1966 bekannt (132).

Inzwischen wurde festgestellt, daß diese Methode, die im Vergleich zur Elektrokrampfbehandlung für den Patienten schonend und zugleich sehr praktikabl ist, nicht immer zum Erfolg führt (4, 91).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob es möglich ist, Charakteristika für Patienten zu finden, die auf die Therapie mit Schlafentzug "ansprechen", bzw. ob es bestimmte Parameter gibt, die einen Depressiven als ungeeignet erscheinen lassen, durch diese Behandlung zu einem kurativen Erfolg zu gelangen.

Hierbei sollen vor allem die Parameter der Schlafpolygraphie im Rahmen einer physiologische, biochemische und psychophysiologische Gesichtspunkte erfassenden Studie untersucht werden.

1.2 ZUM BEGRIFF DER ENDOGENEN DEPRESSION

Die "endogene" Depression bildet zusammen mit der Schizophrenie eine Gruppe von Psychosen, von denen angenommen wird, daß sie anlagebedingt sind, und daß eine naturwissenschaftlich nachweisbare Störung der Hirnfunktion zugrundeliegt, ohne daß dafür bisher ein eindeutiger Beweis geliefert werden kann.

Sie grenzt sich somit zu den aus anderen Körperkrankheiten resultierenden Geistesstörungen und sog. "psychoreaktiven" oder "psychogenen" Störungen ab (17).

Monopolare (Melancholie) und bipolare (manisch-depressive Psychose, Zykllothymie) Verläufe werden unterschieden (29). In der angelsächsischen Literatur taucht verschiedentlich auch die Einteilung in "primary depression" (- d.h. unter Ausschluß einer anderen, früheren oder gleichzeitigen nicht-affektiven psychiatrischen Erkrankung -) und "secondary depression" (- d.h. überlagert von einer vorbestehenden psychiatrischen Erkrankung außer einer Depression oder Manie -) auf (78).

Für Forschungszwecke wird heute die nosologische Klassifikation nach SPITZER und ENDIKOTT (139) verwendet.

Ihr wird aus theoretischen und praktischen Gründen eine syndromatische Einteilung zur Seite gestellt, die das "depressive Syndrom" als letztlich gleichartige Störung unabhängig von zahlreichen möglichen und zum Teil interagierenden ursächlichen Faktoren in das Zentrum der Betrachtung und der Analyse stellt (63).

Kennzeichnend für die endogene Depression ist der phasische Verlauf. Die Krankheitsmanifestationen treten mit einer gewissen Häufung im Frühjahr und im Herbst auf (5) und klingen auch wieder ab, üblicherweise ohne Folgezustände zu hinterlassen, was für die Prognose von entscheidender Bedeutung ist.

Nichtzuletzt wegen der nicht geringen Morbidität und der durch die schwerwiegendste Komplikation, dem Suizid, bedingte hohe Mortalität (- im Jahre 1978 töteten sich in Bayern rund 2 400 Menschen mit einem sicheren Anteil an endogenen Depressionen -) (16), ist das Interesse an Verbesserungen der bestehenden Behandlungsmethoden zu verstehen.

1.3 KURZE SYNOPSIS DER TRADITIONELLEN BEHANDLUNGSMETHODEN DER DEPRESSION

Besonders wenn die Ätiologie und Pathophysiologie einer Erkrankung nicht bekannt sind, werden Behandlungsmöglichkeiten oft nur durch Zufallsbeobachtungen erarbeitet.

Ein erster wesentlicher Fortschritt in der Depressionsbehandlung wurde durch die Elektrokrampftherapie erreicht, die CERLETTI und BINI (24) 1938 einführten. Die Indikation für die Elektrokrampftherapie, kurz ECT genannt, ist heute auf die depressiv Erkrankten eingeengt und gilt hierbei nach wie vor als Therapie der Wahl, der nur Bedenken wegen der noch immer nicht als gesichert geltenden vollständigen Reversibilität der im ZNS verursachten Veränderungen entgegenstehen.

Als Alternative gelten heute - seit KUHN 1957 das Imipramin einführte (79) - die antidepressiv wirksamen Medikamente. Der Vorteil ist die einfache Handhabung, und die Wirksamkeit ist vielfach gut belegt. Allerdings liegt sie in den meisten kontrollierten Untersuchungen nur mit 10 - 20 % über dem Placeboeffekt im Verlauf von 3 Wochen (46). Somit ist diese Therapie nicht als wirkliche Lösung in der Problematik der Behandlung der endogenen Depression anzusehen.

Nach KIELHOLZ (73) werden heute im wesentlichen drei Ziel-syndrome berücksichtigt. Dementsprechend werden die Antidepressiva unterteilt nach dem antriebssteigernden "Desipramintyp", dem stimmungsaufhellenden "Imipramintyp" und dem angstlösenden "Amitryptilintyp".

Es versteht sich, daß vor allem die trizyklischen Antidepressiva nicht frei von unerwünschten Wirkungen sind (11), auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Der wesentliche Fortschritt in der Depressionsbehandlung war die Einführung der Lithiumprophylaxe durch CADE (22) und SCHOU (130) und schließlich die Einführung der Schlafentzugsbehandlung durch SCHULTE (132), von der allerdings festzustellen ist, daß sie sich praktisch weit weniger durchgesetzt hat als die pharmakologischen Behandlungsmaßnahmen, was auf eine Vielzahl von Gründen zurückzuführen ist, die nicht in der mangelnden Wirksamkeit liegen.

Die Möglichkeiten psychologisch-psychotherapeutischer Behandlungen der endogenen Depression sind sicher als wertvoll, aber in der Effizienz begrenzt einzuschätzen. Praktisch haben sich vor allem die psychotherapeutische Grundhaltung (STROTZKA) und die verhaltenstherapeutischen Maximen im Umgang mit depressiv Erkrankten bewährt, ohne daß hiermit allein eine wirkliche Besserung zu erwarten ist.

1.4 SCHLAFENTZUG ALS EINE THERAPIEFORM

SCHULTE beschrieb 1966 (132) als erster die Beobachtung, daß sich depressive Patienten nach einer zufällig oder absichtlich schlaflos verbrachten Nacht wesentlich besser fühlten.

Daraufhin wurde in verschiedenen Zentren und zum Teil mit verschiedenen methodischen Ansätzen die Auswirkung des Schlafentzuges auf depressive Krankheitsbilder untersucht. Es gibt drei Verfahrensweisen, mit denen man den Schlafentzug durchführt:

Vor allem PFLUG und TÖLLE (1971) (110) arbeiteten als erste Arbeitsgruppe mit dem t o t a l e n Schlafentzug, d.h. die Patienten blieben einen Tag, die folgende Nacht sowie den nächsten Tag wach und durften erst wieder am Abend darauf schlafen. Nach wie vor bevorzugten die meisten Arbeitsgruppen diesen Modus.

SCHILGEN und TÖLLE (1973) (129) wandelten die Methode zum p a r t i e l l e n Schlafentzug ab, wobei die Patienten nach einer ungestörten ersten Nachthälfte um 1 Uhr 30 geweckt wurden und dann bis zum anderen Abend wach blieben.

Das geschah einmal, um den Patienten die Angst vor einem gesamten Schlafentzug zu nehmen, und zum anderen, um zu prüfen, ob die Wirksamkeit des Schlafentzugs erhalten bleibt, wenn lediglich die Schlafzeit um den sonst beobachteten Umschlagspunkt der circadianen Kurve der Depressionssymptomatik entzogen wird (112).

VOGEL und TRAUB (1968) (144 - 146) beobachteten eine therapeutische Wirksamkeit des s e l e k t i v e n REM-Entzuges. Diese Methode ist personell und technisch noch aufwendiger: Der Patient schläft unter enzephalo-, okulo- und myographischer Schlafstadienkontrolle und wird sofort bei Auftreten des REM-Schlafes (siehe später) geweckt.

In Anlehnung an SCHULTE (132) entwickelten PFLUG und TÖLLE (109,110) die Arbeitshypothesen, daß durch eine Beziehung zwischen Tag-Nacht-Rhythmus und Depressionssymptomatik die Stimmungsaufhellung nach Schlaflosigkeit nicht zufällig eintrete, und daß Schlafentzug eine regelmäßige Reduktion der Depressionssymptomatik bewirke, Schlafentzug also als antidepressive Therapie geeignet sei.

Die Gruppe der endogenen Depression scheint auf Schlafentzug besser anzusprechen als die Gruppe der neurotischen Depressionen (18,19,108,111,124).

Geschlechtsunterschiede (14,87,113) sowie Anzahl und Dauer vorausgegangener depressiver Phasen (14,25) sollen keinen Einfluß auf die Reaktion auf den Schlafentzug haben, jedoch sollen sich jüngere Patienten schneller als Ältere bessern (14,113).

Häufig wird beschrieben, daß die klinische Besserung nur kurz, d.h. 1 - 2 Tage anhält und daß dann eine erneute Verschlechterung folgt (21,42,77,91,108,111). Demgegenüber werden jedoch von anderen Autoren länger anhaltende Remissionen beschrieben (26,87,101,112,141,148).

Der Stimmungsverschlechterung, die meist nach der Erholungsnacht nach dem Schlafentzug eintritt, wurde versucht, durch seriellen Schlafentzug zu begegnen, um den "rebound" aufzufangen (14,87,113,148). Allerdings wurden bei diesen Studien zusätzlich Thymoleptika und/oder Elektrokrampfbehandlungen angewandt.

Nichtzuletzt wegen der von Seiten der Patienten bestehenden Fixierung auf psychopharmakologische Behandlung wurde von verschiedenen Untersuchern von vorneherein der einfache Schlafentzug zur Wirkungsbeschleunigung mit Thymoleptika kombiniert (4,89,157). Für eine solche Wirkungsbeschleunigung durch TCA könnte es biologische Gründe geben:

Der Erfolg einer SE-Nacht bei Patienten mit relativ hoher MHPG-Ausscheidung im Urin und höherem MHPG im Liquor - also einem gut aktivierbarem NA-Metabolismus - ist größer als bei Patienten mit Merkmalen geringer adrenerger Aktivierbarkeit (42,92).

Es wurde berichtet, „daß Schlafentzug erfolgreich bei ECT- und thymoleptikaresistenten Depressionen eingesetzt werden kann (127).

Offensichtlich gibt es zwei verschiedene Arten des Ansprechens auf einfachen Schlafentzug:

- die schnelle Besserung, gefolgt von einer erneuten Stimmungsverschlechterung, und
- die verzögert eintretende, dafür aber anhaltende Besserung (15,85).

Folgende praktische Schwierigkeiten dürften erfahrungsgemäß für die bisher nur bedingte Verbreitung der Schlafentzugs-Behandlung verantwortlich sein:

1. Dem depressiven Patienten, dem man dieses Verfahren als Therapie seiner Krankheit unterbreitet, erscheint es unwahrscheinlich und paradox, nicht schlafen zu dürfen, da in aller Regel 90 % der Erkrankungen (64, 131, 150) mit schweren und belastenden Schlafstörungen einhergehen.

2. Das "setting", die Durchführung, ist für das Nachtwachpersonal aufwendig. Eine fast ununterbrochen erforderliche Aufmerksamkeitszuwendung und Beschäftigung mit dem wachenden Patienten halten von den üblichen nachtwachenspezifischen Tätigkeiten ab und wird als mühsam empfunden.
3. Der Schlafentzug beinhaltet eine große physische Belastung für den Patienten, die auch bei Therapieerfolg als unangenehm erlebt wird.

Dennoch ist es immer wieder erstaunlich, zu erfahren, daß in vielen psychiatrischen Fachkliniken dieses Behandlungsverfahren auch bei lang verweilenden Patienten nicht eingesetzt wird.

1.5 DER SCHLAF DER DEPRESSIVEN

(Siehe hierzu Tab. 1 im Anhang.)

Das Interesse in der Psychiatrie am Schlaf der Depressiven war seit jeher groß: Schlafstörungen sind in der Vital-symptomatik führend und werden bei ca. 90 % der Depressiven berichtet (10,102,131,150).

Dies veranlaßte JUNG (72), von der Schlafstörung als "Achsensymptom der Depression" zu sprechen.

Mit der modernen Schlafanalyse ist es möglich geworden, die Schlafstörung genau zu untersuchen und quantitative Aussagen über ihr Ausmaß zu machen.

Die erste polygraphische Schlafstudie an depressiven Patienten wurde 1946 von DIAZ-GUERRERO et al. (32) ausgeführt. Sie beobachteten sechs manisch-depressiv Kranke in einer depressiven Phase, wobei die Patienten bis dahin unvorbehandelt waren, d.h., sie hatten weder Medikamente noch Elektrokampftherapie erhalten. Dabei kamen die Untersucher zu dem Ergebnis, daß sich die Schlafstörung einerseits in der Schwierigkeit einzuschlafen und in frühem und häufigem Erwachen ausdrückt, andererseits in großen Anteilen nur leichten und oberflächlichen Schlafs, und daß außerdem häufiger als bei Gesunden zwischen den einzelnen Schlafstadien Wechsel auftreten.

Wenngleich zur damaligen Zeit z.B. der paradoxe (REM)-Schlaf noch nicht bekannt war und diese älteren Untersuchungen deswegen nicht ohne weiteres mit neueren verglichen werden können, nahmen sie somit doch den neueren Schlafstudien einige Hauptergebnisse vorweg.

Im Zuge weiterer Forschungen stellte sich sehr bald heraus, daß sich der gestörte Schlaf nicht bei allen Patienten auf die gleiche Weise beschreiben läßt, daß die vermeintlich depressionstypische Schlafstörung auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern vorkommt (27,71,131,136,137), und daß eine Schlafstörung nicht bei allen depressiven Patienten vorkommen muß (98,99,150), sondern daß häufig offenbar nur eine Minderung der subjektiven Schlafqualität vorliegt (107).

1.5.1 S c h l a f d a u e r

Eine große Zahl von Autoren beschreibt eine Verminderung der Schlafdauer bei Depressiven gegenüber Gesunden (32,58,84,85,93,106). Das gilt jedoch nicht für alle Patienten, wie ZUNG et al. (166), HARTMANN (53), KUPFER und FOSTER (80) sowie KUPFER (81) zeigen konnten. MICHAELIS und HOFFMANN (99) beobachteten, daß ca. 9 % der endogen Depressiven eine sog. "Hypersomnie" aufweisen, wobei als Kriterium die Schlafvermehrung in der depressiven Phase gegenüber dem üblichen Schlafbedarf im Intervall dient.

Die hohe Variabilität der Schlafdauer führte zur Unterscheidung diagnostischer Untergruppen. KUPFER et al. (81) ordnete das Vorkommen einer Hypersomnie der Gruppe der bipolaren Depressionen zu.

1.5.2 Häufiges Erwachen

Lange Zeit unbestritten war, daß Depressive häufiger als Gesunde während des Schlafs erwachen (32,47,90,93). Jedoch trifft auch dieses Kriterium nicht absolut für die oben beschriebene Gruppe der hypersomnischen Patienten zu (84).

Abgesehen von diesem Sonderfall werden verschiedentlich häufige Wechsel zwischen Wachzuständen, Schläfrigkeit und kurzen Schlafabschnitten beobachtet. Dies veranlaßte MENDELS und HAWKINS (93) von einem zusätzlichen Stadium, der "drowsiness" (= Schläfrigkeit), zu sprechen. Diese Schlafstörung tritt besonders deutlich im letzten Drittel der Nacht auf, womit ein Übergang zum frühen morgendlichen Erwachen der Depressiven (32) besteht. ZUNG (166) konnte zeigen, daß eine erniedrigte Weckschwelle für akustische Reize während allen Schlafstadien besteht, was als Zeichen erhöhter Antwortbereitschaft zentralnervöser "arousal"-Mechanismen angesehen wird.

1.5.3 D e l t a - S c h l a f

Über die Schlafstadien 3 und 4 wird fast einstimmig berichtet, daß sie bei Depressiven vermindert vorkommen (32,47,58,80,84,93,95,137).

HAURI und HAWKINS (58) fanden eine diagnostische Untergruppe mit ausgeprägter Deltaschlafverkürzung, die als "biogenic" bezeichnet wird, in der Auffassung, daß einer Depression umso eher biologische Mechanismen zugrunde lägen, je ausgeprägter die Deltaschlafverkürzung sei. Dieser Gruppe wurden hauptsächlich endogen Depressive zugeordnet. Ihr gegenübergestellt wurde die "psychogenic"-Gruppe, hinter der hauptsächlich depressive Patienten mit neurotischen und psychotischen Zügen stehen. An einer anderen Stelle beschreiben HAURI und HAWKINS (57) den sog. "Alpha-Delta-Schlaf", ein Mittelding zwischen den Stadien 2 und 3, d.h. mit langsamer Alpha-, aber auch Delta-Aktivität, wobei letztere nicht die 20%-Grenze erreicht, um eindeutig dem Stadium 3 zugeordnet werden zu können. Dieses Zwischenstadium, das nur bei einigen Patienten beobachtet wird, sei ein Ersatz für den verminderten Delta-Schlaf. PAPOUSEK (107,108) knüpft daran eine gewisse Kritik an der konventionellen Schlafstadienanalyse, wonach solche eventuell bedeutsamen Varietäten in der RECHTSCHAFFEN-KALES-Klassifikation (121) keine Dokumentationsmöglichkeit finden.

Lediglich ein Autor (106) berichtet von einer Deltaschlafvermehrung bei Depressiven gegenüber einer Kontrollgruppe. Allerdings mag dieses außergewöhnliche Ergebnis durch die Barbituratmedikation während einiger Nächte bei dieser Studie mitbedingt sein.

1.5.4 R E M - S c h l a f

Hinsichtlich der REM-Schlafdauer, sei sie absolut oder prozentual betrachtet, sind die Ergebnisse der einzelnen Autoren uneinheitlich.

Im allgemeinen wird der REM-Schlaf als verkürzt und häufig unterbrochen beschrieben (50,71,93,95). HARTMANN (53) konstatiert jedoch eine REM-Schlafvermehrung.

Gleichzeitig weist er auf eine Verkürzung der REM-Latenz (= die Zeit vom Beginn des Schlafs bis zum ersten Auftreten des REM-Schlafs) hin.

Die verkürzte REM-Latenz wird auch von KUPFER und FOSTER (80) als bedeutsam erachtet, wobei die REM-Latenz umso kürzer sei, je schwerer sich die Depression manifestiere. Nach Meinung der Autoren kommt diesem Parameter sogar ein differentialdiagnostischer Wert zur Unterscheidung "primärer" und "sekundärer" Depressionen zu (85).

Während auch andere Autoren die kurze REM-Latenz bei der Depression beschrieben (27, 42, 59, 71, 80, 83, 133), gibt es widersprüchliche Befunde bei LOWY et al. (90).

1.5.5 L o n g i t u d i n a l s t u d i e n

MENDELS und HAWKINS (94) untersuchten 13 Patienten nach "signifikanter klinischer Besserung" und verglichen diese Daten mit denen, die kurz nach der Krankenhausaufnahme dieser Patienten, als sie an einer Depression litten, gesammelt wurden. Zu einem weiteren Vergleich standen 15 Gesunde als Kontrollgruppe zur Verfügung. Es zeigte sich, daß die Schlafzeit deutlich zugenommen hatte, eine Deltaschlafverminderung blieb bestehen, auch waren die Genesenen gegenüber der Kontrollgruppe deutlich länger wach und erwachten häufiger spontan.

HARTMANN (53) beobachtete 6 manisch-depressive Patienten 10 bis 26 Monate lang, wobei die meisten Patienten manische, depressive und normale Phasen durchlebten. Die Schlafableitungen erfolgten während der Hospitalisierung wöchentlich, in den Intervallen mindestens alle 2 Wochen. Im Vergleich zu den normalen Phasen waren die manischen Abschnitte durch kurze Schlafzeit, kurze REM-Zeit (absolut und prozentual) und ein leicht vermindertes Stadium 4 gekennzeichnet; in depressiven Phasen war die Schlafzeit normal lang, die REM-Zeit sehr lang mit verkürzter REM-Latenz und leicht vermindertem Stadium 4.

LOWY et al. (90) berichten von 6 schwer depressiven Patienten, die mit insgesamt 83 ganznächtigen Schlafableitungen vor und nach Imipraminbehandlung beobachtet wurden. Die initial veränderten Schlafparameter (verkürzte Schlafzeit, "Fragmentierung der Schlafarchitektur", Schlafstörung v.a. im letzten Drittel der Nacht, verminderter Delta-Schlaf) normalisierten sich unter der Behandlung. Während bei der initial kurzen prozentualen REM-Zeit eine Zunahme festgestellt werden konnte, blieb die REM-Latenz fast unverändert verlängert. Auf die beachtliche inter- und intraindividuelle Variabilität der Schlafparameter wird hingewiesen.

KUPFER und FOSTER (83) beschreiben den Verlauf einer psychotischen Depression bei einer Patientin, die während der Beobachtungszeit medikamentefrei blieb. Beim Vergleich der Daten vor und nach der stattgefundenen Teilremission zeigte sich eine Zunahme der Schlafzeit, eine Abnahme der intermittierenden Wachzeit und eine prozentuale Zunahme des Stadium 3. Stadium 4 war zu Beginn und am Ende der Beobachtung nicht vorhanden. Bezüglich der REM-Parameter war eine Verdoppelung der REM-Aktivität (= synonym zu REM-Dichte, Anzahl der Augenbewegungen pro min REM), die mit der spontanen Besserung zeitlich zusammenfiel, ein herausragender Befund. Die REM-Zeit nahm im Mittel zu, die REM-Latenz durchschnittlich sogar ab, jedoch waren diese Veränderungen nicht signifikant.

Im Intervall zwischen zwei Phasen findet nach Meinung einiger Autoren eine Normalisierung des Schlafprofils statt (47,49). Demgegenüber stehen jedoch die Befunde anderer Autoren, die auch in der symptomfreien Zeit deutliche Unterschiede, besonders in Form einer Tiefschlafverminderung, im Schlaf von Depressiven und Gesunden fanden (61,94). JOVANOVIĆ (70) wies auf die Altersspezifität des Schlafprofils hin, das im höheren Lebensalter zunehmend Merkmale einer "physiologischen" Schlafstörung aufweist.

Insgesamt muß, wie auch aus den Longitudinalstudien (53,83,90, 94, 133) hervorgeht, auf die im allgemeinen große inter- und intraindividuelle Variabilität der Schlafparameter überhaupt, bei Gesunden und Kranken, hingewiesen werden (47,70 71,94,156).

Die Frage, ob die Schlafstörung bzw. gewisse veränderte Schlafparameter pathognomonisch für die endogene Depression sind, oder ob in der Schlafstörung lediglich ein Epiphänomen vorliegt, läßt sich nicht ohne weiteres beantworten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die polygraphischen Schlafstudien wichtige Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Schlaf depressiver Patienten hervorbrachten.

Die teilweise diskrepanten Befunde speziell im Bereich der REM-Parameter sind schwierig zu interpretieren. Verschiedentlich konnte gezeigt werden, daß die Schlafparameter mit den einzelnen Depressionsformen variieren und auch von deren Schwere abhängen.

Methodische und terminologische Faktoren, die den Vergleich früherer Untersuchungen mit neueren erschwert haben, dürften seit der Anwendung standardisierter Verfahrensweisen keinen entscheidenden Einfluß mehr haben.

1.6 DIE SCHLAFSTADIENANALYSE

Eine Hauptmethode, der sich die heutige Schlafforschung bedient, ist die Schlafstadienanalyse. Dazu waren eine Reihe von Voraussetzungen nötig, die hier kurz geschildert werden sollen:

1929 entdeckte BERGER (12) die Elektroenzephalographie, kurz EEG genannt, indem er vom menschlichen Gehirn elektrische Aktivitäten ableitete und registrierte. 1937 beschrieben LOOMIS, HARVEY und HOBART (88) die Ergebnisse, die sie aus 30 ganznächtigen EEG-Ableitungen erhielten, wobei sie erstmals das Vorhandensein verschiedener, aufeinanderfolgender Schlafstadien beobachteten. Den spontanen Wechsel zwischen den einzelnen Schlafstadien führten sie auf "internal stimuli" zurück.

ASERINSKY und KLEITMAN (8) entdeckten 1953 das Schlafstadium der schnellen Augenbewegungen, den REM-Schlaf. Sie vermuteten darin den Traumschlaf des Menschen, nachdem drei-viertel der untersuchten Personen angaben, geträumt zu haben, wenn sie aus diesem Schlafstadium geweckt wurden. Damit ergab sich eine Parallele zu der Beobachtung GRIESINGERS (1868), also aus der Zeit vor dem EEG, daß Träumen mit Augenbewegungen verbunden sei (49).

Die Koinzidenz von REM-Schlaf und erniedrigtem Muskeltonus zeigten JOUVET und MICHEL 1959 (67) beim Tier und BERGER 1961 (13) beim Menschen auf. Bereits 1895 hatte FREUD den Zusammenhang zwischen Traumschlaf und erniedrigtem Muskeltonus vermutet (39).

DEMENT und KLEITMAN (30) beobachteten 1957, daß der REM-Schlaf während der Nacht zyklisch wiederkehrt, unterbrochen vom sog. "Non-REM-Schlaf", den sie in weitere vier Stadien einteilten.

Darauf beruht das in der heutigen Schlafforschung gebräuchlichste Manual zur Schlafstadieneinteilung von RECHTSCHAFFEN und KALES (1968) ' 121), dessen Basisdefinitionen hier kurz wiedergegeben werden sollen (siehe auch Tab. 2):

- Das EEG des W a c h - S t a d i u m s ist gekennzeichnet durch Alpha-Aktivität (ca. 50 μ V; 8 - 12/sec) und/oder niedergespannte, gemischtfrequente Potentiale der Beta-Aktivität (18 - 30/sec).
- Schlaf - S t a d i u m 1 zeichnet eine relativ niedrig gespannte Mischfrequenz ohne schnelle Augenbewegungen aus. Stelle, sog. "Vertex-Wellen" können vorkommen.

- Schlaf - S t a d i u m 2 ist charakterisiert durch das Auftreten sog. "Schlafspindeln", die eine Frequenz von 12 - 14/sec haben sowie von sog. "K-Komplexen" (der Form nach benannt) vor dem Hintergrund einer relativ niedergespannten, gemischtfrequenten EEG-Aktivität.
- Schlaf - S t a d i u m 3 liegt vor, wenn im jeweiligen Beurteilungszeitraum zwischen 20 und 50 % sog. "Delta-Wellen" (ca. 75 μ V; weniger als 4/sec.) auftauchen.
- Im Schlaf - S t a d i u m 4 sind über 50 % des Beurteilungszeitraums von Delta-Wellen eingenommen. Die beiden zuletzt genannten Schlafstadien werden auch als SWS (slow-wave-sleep) oder Delta-Schlaf bezeichnet.
- Die Stadien 1 - 4 umfassen den sog. "Non-REM-Schlaf", der dem R E M - S c h l a f gegenübersteht. Dabei findet sich im EEG ein dem Wachstadium sehr ähnliches Muster (daher auch: "paradoxe Schlaf") niedergespannter, gemischtfrequenter Aktivität. Kennzeichnend ist das Auftreten episodischer, schneller Augenbewegungen sowie ein niedriger Muskeltonus im Elektromyogramm.

Außer dieser gebräuchlichsten Nomenklatur gibt es noch eine Reihe weiterer Klassifikationssysteme, die von KUGLER (1978) (78) in einer Übersicht zusammengestellt wurden. Die Definitionsvielfalt ist auf die oftmals fließenden Grenzen zwischen den einzelnen Schlafstadien und die individuelle Anschauungsweise der einzelnen Autoren zurückzuführen.

2. PATIENTEN, MATERIAL, METHODEN

2.1 DIE PATIENTEN

(Siehe Tab. 3 und 4 im Anhang).

11 Patienten, 8 Frauen und 3 Männer im Alter zwischen 35 und 64 Jahren, fanden nach sorgfältiger Auswahl entsprechend den SPITZER-Kriterien (139) unter der Diagnose "endogene Depression" (ICD-Nr. 296.0 - 296.2) Aufnahme in die Studie.

Alle Patienten wurden vor Untersuchungsbeginn ausführlich über den Programmverlauf und die Untersuchungsmethoden aufgeklärt und gaben in Anlehnung an KMS N.V. 101863 und IA 8-5/112614 ihr Einverständnis.

Wie aus Tab. 3 ersichtlich, hatten alle Patienten schon mehrfach depressive Phasen durchlebt, wobei teilweise jahrzehntelange und zum großen Teil psychopharmakologisch mit geringem Erfolg beeinflusste Anamnesen im Vordergrund standen. Bei den meisten Patienten lag eine familiäre Belastung vor. 9 Patienten waren wegen depressiven Beschwerden mindestens schon einmal in stationärer Behandlung. Die aktuellen Depressionsphasen zum Aufnahmezeitpunkt bestanden zwischen drei und neun Wochen.

Die Patienten können als unvorbehandelt angesehen werden, da sie seit mindestens vier Wochen vor Untersuchungsbeginn weder Neuroleptika, TCA, MAO-Hemmer, Lithium oder Tranquilizer erhalten hatten. Auch während des Behandlungsverlaufs mit Schlafentzug erhielten sie keine derartigen Medikamente, lediglich aus Gründen der starken Fixierung auf Pharmakotherapie wurde ein Placebo in der Dosierung 3 x 1/die verabreicht. In nichtpolygraphisch aufgezeichneten Nächten wurde bei Bedarf Chloralhydrat als Einschlafmittel verabreicht. Somatische Erkrankungen wurden vor Untersuchungsbeginn klinisch und labortechnisch ausgeschlossen.

2.2 DER VERSUCHSAUFBAU

Es wurde mit zwei Programm-Modifikationen gearbeitet:

Programm 2* (Tab. 6) dauert mindestens 18 Tage. Nach mindestens 4 Tagen Vorbeobachtung folgen jeweils sechsmal im Wechsel ein SE von 36 Stunden Dauer und mindestens eine anschließende Erholungsnacht. Nach dem 6. SE erfolgt eine dreitägige Nachbeobachtung. Die Non-Responder scheiden am 18. Tag aus dem Programm aus. Bei den Respondern wird die Nachbeobachtung auf 10 Tage ausgeweitet; am 27. Tag ist ein Nachbeobachtungs-SE ("Follow-up-SE" = FU-SE) vorgesehen.

Programm 1 (Tab. 5) dauert ebenfalls mindestens 18 Tage. Nach mindestens 4 Tagen Vorbeobachtung folgen jeweils 2 Tage SE mit 60 Stunden SE-Dauer und 2 Erholungstagen dreimal im Wechsel, d.h. die Patienten machen 3 Doppel-SE. Anschließend folgen 4 Tage Nachbeobachtung. Bei Respondern Nachuntersuchung wie oben.

Aus den Tab. 5 und 6 sind die Meßtage und Meßzeitpunkte der psychopathologischen, physiologischen und biochemischen Messungen sowie die Zeitpunkte der übrigen Befunderhebungen ersichtlich.

* Das Programm 2 wurde hier vorangestellt wegen seiner größeren Relevanz.

Die Untersuchung wurde in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nußbaumstraße, auf der Forschungsstation 0 - 3 durchgeführt. Diese Station hat zwei normale Schlafräume mit je vier Betten sowie eine spezielle Überwachungseinheit, die aus zwei Räumen mit je zwei Betten und einem diese Räume trennenden Registrationsraum besteht, in dem mittels Infrarotkameras über Monitore das Schlafverhalten der Patienten verfolgt werden kann. Insgesamt können in diesem Schlaflabor gleichzeitig vier Schlaf-EEG-Ableitungen gewonnen werden: Je zwei über feste Bett-EEG-Einrichtungen sowie über Telemetrie-Registrierung, wobei die Patienten in den größeren Schlafräumen schlafen und die Ableitungen telemetrisch zum Empfänger und Schreiber im Registrationsraum gesendet werden.

2.3 DIE MESSMETHODEN

- Psychopathologie:

Als Fremd-rating (= Beurteilung durch den Arzt) wurden

- die HAMILTON-Skala (51) in der NIMH-Version mit 24 Items (Werte von 0 - 48), die erneut und verbessert ins Deutsche übersetzt wurde,
- die AMP-Belege (6) 1 bis 4 (AMP 4 in der Fassung von 1976 mit 100 Items) und
- die CGI-Skala (105) (Clinical global impressions) (zum Tagesvergleich) verwendet.

Zum Self-rating (= Selbsteinschätzung der Depression durch den Patienten) wurden

- die Selbstbefindlichkeitsskala nach v. ZERSEN (162) (BL und BfS/S' mit 28 Items und Werten von 0 - 56),
- die 100 mm-Skala und
- der MMPI-Saarbrücken mit 566 Items (33) verwendet.

- Physiologie:

Gemessen wurden Blutdruck, Puls, Temperatur (mittels Ultracust^R-Gerät, sublingual), motorische Aktivität (mittels umgebauter Automatikuhr, die an der dominanten Hand getragen wird, und bei der der Zeigervorlauf der Drehbeschleunigung proportional ist. Messung der motorischen Aktivität in der Einheit "Stunden" zu den Zeitpunkten 7 und 19 Uhr).

- Biochemie:

Cortisol wurde mittels der üblichen Radioimmunoassays (Biosigma) bestimmt, Noradrenalin nach der PNMP-Methode (HENRY 1975) (62), Adrenalin und Noradrenalin gleichzeitig nach der COMT-Methode (103).

- Streßlabor:

Durch die experimentelle Streßprüfung (ENGEL et al.) wurden in Standardsituationen (Lärm, aktive Entspannung, Cold-pressure, Rechnen) die Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, Fingerpulsamplitude, Fingerdurchblutung, Fingertemperatur, Pulswellengeschwindigkeit, Elektromyogramm, Elektrogastrogramm, Hautleitwert und Hautleitreaktion geprüft. Zugleich wurden Noradrenalin, Adrenalin und Cortisol im Plasma (1) (Blutentnahme über einen Venenkatheter) erfaßt.

- Klinisches Labor:

Neben der Laborroutine (rotes und weißes Blutbild, Differentialblutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Bilirubin, Transaminasen) wurden T_3 , T_4 , Cholesterin, Triglyceride und Harnsäure bestimmt.

- Technische Untersuchungen:

Es wurden Schädel- und Thoraxröntgenaufnahmen angefertigt. Vor und nach 1. SE sowie am Behandlungsende wurden EKG-Ableitungen geschrieben.

- EEG:

Die klinische Standard-EEG-Evaluation erfolgte zum Ausschluß hirnelektrisch erfaßbarer Funktionsstörungen.

Das Computer-EEG wurde 2-kanalig an den normierten Punkten C_1A_2 und O_1A_1 abgeleitet und mittels eines Rechners ("Bio 16", AEG) frequenzanalysiert: 3 x 5 min Ruhe-EEG, Zeitpunkte sh. Tab. 5 und 6.

Die telemetrischen Ableitungen der Schlaf-Wach-Polygraphie erfolgten mit dem System "Intrinsic" Typ 8F8. Dieses System besteht aus zwei Sendeeinheiten zu je vier Kanälen mit einer Ausgangsleistung von 5 mW sowie einer Empfangseinheit mit bipolarem Eingang. Die Abmessungen der Sendeeinheiten betragen 70 x 165 x 18 mm. Die Sender werden mit 6 Batterien zu je 1,5 V gespeist und von den Patienten in Kleidungstaschen getragen. Jeder der 4 Kanäle überträgt einen Frequenzbereich von 1 bis 120 Hz. Der Empfänger enthält einen einstellbaren Filter für jeden Kanal, um unerwünschte höhere und tiefere Frequenzen zu eliminieren. Die telemetrischen Signale wurden mit einer "Schwarzer 16R" polygraphisch registriert. Anschließend erfolgte die visuelle Auswertung der Schlafpolygraphie (EEG, EOG, EMG) nach den Kriterien von RECHTSCHAFFEN und KALES (121). Diese Daten wurden codiert und in einen Rechner (HewlettPackard 98130) eingegeben und geplottet.

Auch tagsüber wurden Ableitungen geschrieben, um die Wirkung des SE auf die Tagesaktivität des Patienten untersuchen zu können. Die Auswertung erfolgte nach einer Operationalisierung der Artefaktanalyse (115) in Anlehnung an SIMON (135) mit dem Ziel, an Hand der Artefaktüberlagerung im EEG des Wachzeitraums die motorische Aktivität zu skalieren. Dabei wurden die o.g. technischen Geräte wie bei der Schlafpolygraphie verwendet. Es wurden 4 deutlich diskriminierte Wachstadien unterschieden, wobei die Kriterien der Augenbewegungen und der Muskelartefakte zur Einteilung herangezogen wurden; das Wachstadium 1 entspricht der geringsten, das Wachstadium 4 der größten motorischen Aktivität.

2.4 DIE DURCHFÜHRUNG

Die Ableitungsmethode der Telemetrie ermöglicht es den Patienten, im Schlaf möglichst wenig beeinträchtigt zu sein und gleichzeitig in der Bewegungsfreiheit nicht eingeschränkt zu sein.

Es wurde streng nach der von RECHTSCHAFFEN und KALES (121) standardisierten Ableitungsmethode vorgegangen: 8 Mayo-Elektroden wurden mit Collodium und Kleberingen am Kopf des Patienten in folgender Anordnung befestigt:

EEG: 1 Elektrode links zentroparamedian bei Rechtshändern, sonst umgekehrt; ausreichend zur Erkennung der verschiedenen Schlafstadienmuster.

EOG: (Elektrookulogramm) 2 Elektroden; eine oberhalb, die andere unterhalb vom rechten bzw. linken äußeren Augenwinkel, zur Erkennung der typischen gegenphasigen Augenbewegungen im REM-Schlaf.

EMG: (Elektromyogramm) 2 Elektroden über dem rechten und linken M. digastricus venter ant. unterhalb der Kinnspitze, zur Beurteilung des Muskeltonus.

Erdung: 2 Elektroden an der Stirn.

Referenz: 1 Elektrode am Processus mastoideus rechts als Referenzelektrode zum EEG und EOG.

Die 4 Kanäle der Sendeeinheit wurden wie folgt mit den Elektrodenkabeln bestückt:

- Kanal 1: EEG linksparamedian gegen Mastoid rechts (C_2A_1),
- Kanal 2: EOG rechtes Auge gegen Mastoid rechts,
- Kanal 3: EOG linkes Auge gegen Mastoid rechts,
- Kanal 4: EMG links gegen EMG rechts.

Die Elektrodenübergangswiderstände betrugen höchstens $20k\Omega$.

Für das EEG und EOG wurden in der Empfangseinheit 45Hz-Filter verwendet, beim EMG erfolgte die Aufzeichnung ohne Hochpaßfilter. Die Zeitkonstante für das EEG und das EOG betrug 0,3 kHz, für das EMG 3 kHz. Die Eichung der Aufzeichnungseinrichtung erfolgte mittels der Meßschablone nach SCHÜTZ. Im EEG und EOG entsprachen $50 \mu V$ einer Amplitude von 1 cm; bei der EMG-Aufzeichnung entsprachen $100 \mu V$ 2 cm. Der Paplervorschub betrug 1 cm/sec, d.h. 324 m/9 h.

(Eine Nachtableitung umfaßt somit durchschnittlich ein Buch mit 1 080 Seiten).

Die Patienten konnten dank der freien Bewegungsmöglichkeiten nach dem Anbringen der Elektroden und der Verkabelung den Zeitpunkt des Zubettgehens selbst bestimmen. Außerdem konnte es dem Patienten möglich gemacht werden, in seinem gewohnten Klinikbett im gewohnten Zimmer und in der vertrauten Nachbarschaft der Mitpatienten zu schlafen, ein Faktor der im

Zusammenhang mit einer möglichst "streßarmen" Durchführung der Untersuchung von Bedeutung schien. Zur weiteren Artefaktelimination wurde jeweils eine Adaptationsnacht vor einer eigentlichen "base-line"-Ausgangsnacht abgeleitet.

Als eine unerwartete Problematik stellte sich im Versuchsablauf die Fixierung der Elektroden heraus, die gleichwohl von bereits gebesserten als auch von den depressiven Patienten (und auch den Untersuchern) als recht belastend empfunden wurde. Bedingt durch lange Ableitungszeiten (- bis zu 84 Stunden -) traten bei einigen Patienten Hautreizungen auf, so daß eine erneute Fixierung der Elektroden für nachfolgende Ableitungen erschwert wurde.

Während der nächtlichen Schlafableitungen sowie während der Schlafentzüge war ständig ein Doktorand anwesend.

Die Schlafentzugsnächte verliefen im allgemeinen unter ähnlichen Gesichtspunkten: Um den Patienten das Wachbleiben so angenehm wie möglich zu gestalten, konnten sie sich entsprechend ihren Neigungen beschäftigen. Die Zeit bis Mitternacht verlief erwartungsgemäß in den meisten Fällen ohne Schwierigkeiten (Fernsehen, Radio, Lesen, Handarbeiten). Meist bestand die Beschäftigung im zweiten Teil der Nacht in Gesellschaftsspielen unter Beteiligung aller Anwesenden. Zu jeder vollen Stunde war ein 10minütiger Spaziergang vorgesehen, um das Wachbleiben nicht zu eintönig werden zu lassen. Die Patienten konnten essen und trinken, jedoch waren Kaffee und alkoholische Getränke nicht erlaubt.

2.5 DIE STATISTIK

2.5.1 Statistische Tests (65)

Die komplexe statistische Analyse (Cluster-, Varianz- und Diskriminanzanalyse) erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung (MEDIS) der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF, Direktor Prof. W. van Eimeren).

Die o.g. Berechnungen wurden von Herrn Dr. E. Pöppel und Herrn Dipl.math. W. Höbel (MEDIS) durchgeführt.

Die weiteren statistischen Tests sowie die automatischen Plotts der Schlafpolygraphie wurden auf dem Rechner (Hewlett-Packard 98130) der psychiatrischen Universitätsklinik München vorgenommen.

Folgende Tests und Verfahren fanden Anwendung:

1. Clusteranalyse: BMDP 2 M Cluster Analysis of Cases.
2. Varianzanalyse: BMDP 2 V Analysis of Variance and Covariance, Including Repeated Measures.

Programm: Health Sciences Computing
Facility, University of California, Los
Angeles 90024; Copyright(c) 1977, Regents
of University of California; adaptiert
für Siemens 4004/151 (BS 2000, Vers.
2.2.k.), Arbeitsgruppe A 6 - Statistische
Programmbibliothek, Institut für Medi-
zinische Informatik und Systemforschung
(MEDIS) der Gesellschaft für Strahlen-
und Umweltforschung (GSF),

3. Diskriminanzanalyse: Lineare Diskriminanzanalyse mit
Variablenselektion,

Programm: Arbeitsgruppe A 4 - Signalver-
arbeitung, Institut für Medizinische In-
formatik und Systemforschung (MEDIS) der
GSF,

4. Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben,

5. Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben,

6. Student-T-Test,

7. Spearman-Rank-Correlation.

2.5.2 Erläuterungen zur statistischen Auswertung

Die Anwendung statistischer Methoden wurde dadurch wesentlich eingeschränkt, daß von den Patienten des untersuchten Kollektivs nicht alle Daten zu den gleichen Zeitpunkten erhoben werden konnten. Dieses Problem war nicht durch verbesserte Versuchsplanung oder -kontrolle behebbar, da es aus der Zusammensetzung der Gesamtpopulation bezüglich Krankheitsbild, Therapiefähigkeit und Akzeptanz der Versuchsbedingungen resultierte.

Zu den verschiedenen Fragestellungen mußten deshalb aus den erhobenen Daten jene Teilmengen ausgewählt werden, die für die Beantwortung relevant erschienen und zugleich den Anforderungen der statistischen Verfahren bezüglich der Vollständigkeit genügten.

Teilweise wurden Verfahren der schließenden Statistik (Varianzanalyse) eingesetzt. Es sei hier ausdrücklich darauf hingewiesen, daß in diesem Zusammenhang ein "signifikanter Test" nur einen Hinweis auf mögliche Unterschiede oder Assoziationen gibt. Zur Bestätigung und um Aussagen grundsätzlicher Art (- wie sie eigentliches Ziel der schließenden Statistik sind -) formulieren zu können, ist eine weitere Versuchsanlage mit einem neuen Patientenkollektiv notwendig, die dann die Prüfung einzelner Hypothesen, die aufgrund der

vorliegenden Untersuchung gewonnen wurden, gezielt ermöglicht. Die Studie stellt somit den Anspruch einer Pilot-Studie zur Gewinnung neuer Hypothesen zum Kontext "Depression-Schlaf-Schlafentzug-endogene Rhythmik".

- Clusteranalyse:

Die Clusteranalyse ist ein Verfahren, mit dem Patienten aufgrund der vorliegenden Daten in Gruppen (Cluster) zusammengefaßt werden können, ohne daß das Vorwissen des Untersuchers dabei einen Einfluß hat.

Hier wurde die Clusteranalyse eingesetzt, um zu prüfen, ob das Gesamtkollektiv aufgrund der pathopsychologischen Daten in Cluster aufgeteilt werden kann.

Dazu wurden von jedem Patienten an je zwei Tagen zu Versuchsbeginn und am Versuchsende die Werte der HAMILTON-, v. ZERSSEN- und 100 mm-Skala verrechnet. Die dabei gefundenen zwei Cluster (bzw. drei, wobei das dritte Cluster nur aus einem Patienten besteht, siehe unten) wurden allen nachfolgenden Analysen der Physiologie- und Polygraphiedaten zugrundegelegt.

Wenn auch die Anwendung der Clusteranalyse auf Physiologie- und Polygraphiedaten zwar keine entsprechende Clusterbildung erkennen ließ, kann daraus nicht geschlossen werden, daß die pathopsychologisch gefundenen Cluster auf physiologischer und schlafpolygraphischer Ebene keine Unterschiede aufweisen.

- Varianzanalyse:

Mit varianzanalytischen Methoden werden Mittelwerte bzw. Mittelwertvektoren auf Gleichheit geprüft. Die zugrundelegeten Hypothesen bzw. Modelle können so komplex sein, daß gleichzeitig die Mittelwerte bezüglich verschiedener Einflußgrößen (Faktoren) verglichen werden, wobei auch die Abhängigkeit der Faktoren untereinander (Wechselwirkung) berücksichtigt wird.

Grundsätzlich sollten beim Vorliegen mehrerer zu prüfender abhängiger Variablen, wie totale Schlafzeit, Tiefschlafzeit, REM-Zeit etc., multivariante Verfahren den Vorzug haben. "Missing data" bzw. die von Patient zu Patient verschiedene Datenlage zwangen dazu, univariante Verfahren anzuwenden, d.h. die Untersuchungen für jede Variable getrennt durchzuführen.

Gesucht wurde nach Unterschieden der Cluster, Unterschieden der Einzelvariablen zu verschiedenen Zeitpunkten sowie deren Wechselwirkung.

Bei dieser statistischen Verlaufsanalyse ist bezüglich der Zeitpunkte eine spezielle Gruppierung vorgenommen worden, weil v.a. die Suche nach systematischen Effekten im Vordergrund stand bzw. Unterschiede eines 1.SE im Vergleich zu einem 6.SE interessierten.

Somit bedeutet in den jeweiligen Abbildungen der

Zeitpunkt 1: Nacht vor 1.SE,

Zeitpunkt 2: Erholungsnacht nach 1.SE,

Zeitpunkt 5: Nacht, mindestens 2 Tage nach einem SE am
Ende der Schlafentzugsserie und

Zeitpunkt 6: Erholungsnacht nach 6.SE.

2.6 DEFINITIONEN DES THERAPIEERFOLGES UND DER GRUPPEN

2.6.1 Therapieerfolg

Die folgenden Kriterien mußten erfüllt sein, um von einem Therapieerfolg sprechen zu können:

1. Es mußte eine Besserung im HAMILTON-Score um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Tag vor dem 1.SE erfolgt sein.
2. Es mußte eine Besserung in der v. ZERSSEN-Skala um mindestens 25 % gegenüber einem vergleichbaren Wert am Tag vor dem 1.SE erfolgt sein.

Es wurden die HAMILTON-Werte (7 Uhr) und v. ZERSSEN-Werte (7 Uhr und 17 Uhr) vom Tag vor SE, dem Tag nach SE und dem Tag nach der Erholungsnacht verwendet.

Folgende Überlegungen wurden dabei berücksichtigt:

1. Nach Meinung vieler Autoren (PFLUG, MATUSSEK, WIRZ-JUSTICE, BOJANOVSKY) registrieren viele Patienten eine durch mehrere Items ausgewiesene Besserung eines depressiven Syndroms erst mit einer gewissen Latenz. Der HAMILTON-Score am Morgen nach SE weist nur bedingt das wirkliche "Ansprechen" des Patienten auf das Behandlungsverfahren aus.

2. Die Festlegung von relativen "Cut-off-scores" ist grundsätzlich problematisch: Die Responder/Non-Responder-Dichotomisierung war deshalb durch Zusatzkriterien einerseits und die Clusteranalyse andererseits abzusichern.

Sollte die v. ZERSSSEN-Skala gut mit der 100 mm-Skala, aber schlecht mit der HAMILTON-Skala übereinstimmen, d.h. die HAMILTON-Skala weniger Besserung ausweisen, so wird die Berücksichtigung der Schlafstörung am Vortage im HAMILTON-Score als Faktor gewertet, der den HAMILTONScore zu hoch ausfallen läßt. In diesem Fall gilt die v. ZERSSSEN-Skala als vorrangig.

2.6.2 G r u p p e n d e f i n i t i o n e n

- Da im Hinblick auf eventuelle Prädiktorfunktionen und wegen der Vergleichbarkeit mit anderen Studien der 1.SE besonders interessierte, wurde eine Einteilung in First-night-Responder (R1) und First-night-NonResponder (NR1) unter Berücksichtigung der vorher festgelegten "Cut-off-scores" getroffen.

- Nach Beendigung der Schlafentzugsserie wurden nur solche Patienten in die Nachuntersuchung (Follow-up) mit Follow-up-SE einbezogen, die mindestens nach den o.g. "Cut-off-scores", tatsächlich aber nach dem klinischen Eindruck (- "keine weitere Pharmakotherapie erforderlich" -) als Responder anzusehen waren. Alle anderen Patienten beendeten das Programm und wurden als Non-Responder (NR) betrachtet.

2.7 ARBEITSHYPOTHESEN

Eine zur Zeit sehr attraktive Hypothese zum Wirkmechanismus des Schlafentzugs bei der endogenen Depression ist die eines Eingriffs in etwaige gestörte Biorhythmen (107,108). Besonders Therapieerfolge des partiellen (129) und des selektiven (144) Schlafentzugs sind in dieser Richtung interpretiert worden.

Demgegenüber stehen pathphysiologisch bedeutsame Alterationen in bei der endogenen Depression veränderten Noradrenalin- (20,23,92,128) bzw. Serotonin- (9,28,116) Stoffwechselvorgängen zur Diskussion.

Bei der vorliegenden Studie wurden vor allem Daten erhoben, die zur Markierung endogener Biorhythmen geeignet erscheinen. Aus Gründen der Zumutbarkeit und Kooperabilität der Patienten und angesichts des multivarianten Versuchsdesigns war es notwendig, auf einige biochemische Untersuchungen zu verzichten.

Von folgenden Arbeitshypothesen wurde bei der vorliegenden Studie ausgegangen:

1. Einfacher Schlafentzug führt häufig nur zu einem vorübergehenden Erfolg. Repetitiver, seriell angewandter Schlafentzug bei sicheren und ausgeprägten endogenen Depressionen sollte nachhaltiger wirksam sein. Mit Non-Respondern wird gleichwohl gerechnet. Dabei werden verschiedene, biochemisch charakterisierbare endogene Depressionen vermutet.
2. Parameter desynchronisierter endogener Rhythmen bestehen uneinheitlich und dann gegebenenfalls in Korrelation zum Ansprechen auf Schlafentzug, im Schlafprofil, der motorischen Aktivität, der Temperatur, den Kreislaufparametern sowie den 8- und 17-Uhr-Cortisolwerten.
3. Prädiktoren für ein Ansprechen auf Schlafentzug werden erwartet. Dies könnte zu einer weiteren Abgrenzung unterschiedlicher Depressionsformen beitragen.
4. Depressiv erkrankte Patienten lassen sich durch ein typisches psychophysiologisch-biochemisches Antwortmuster auf experimentellen Streß beschreiben. Es lassen sich Untergruppen bilden, die mit positiver und negativer Reaktion auf SE übereinstimmen. Die Antwort auf experimentellen Streß nach chronischem SE-Streß sollte sich in Abhängigkeit von der Besserung ändern.
5. Effekte durch unterschiedlich besetzte Gruppierungsmuster von Schlafentzügen und Erholungsnächten werden nicht erwartet.

3. E R G E B N I S S E

3.1 ALLGEMEINES

3.1.1 B e s c h r e i b u n g d e r G e s a m t - p o p u l a t i o n

Die Ausgangsgesamtpopulation umfaßte 11 Patienten. Bei 2 Patienten erfolgte ein 3 x 60stündiger Schlafentzug, bei 8 Patienten ein 6 x 36stündiger Schlafentzug, bei einem Patienten ein 1 x 36stündiger Schlafentzug. Der HAMILTON-Score aller 11 Patienten vor dem ersten Schlafentzug lag bei 34, der Selbstbefindlichkeitsscore (v. ZERSSSEN) lag morgens im Mittel bei 32, abends bei 36. Hinsichtlich der in der Kasuistik herausgearbeiteten Unterteilung in 4 Gruppen ergaben sich vor Beginn der Schlafentzugsbehandlung keine signifikanten Unterschiede. Der Ausprägungsgrad für das AMP-Syndrom 8 (gehemmt-depressives Syndrom) lag im Mittel bei 7,4, für das AMP-Syndrom 5 (somatisch-depressives Syndrom) bei 6,3, für das AMP-Syndrom 1 (apathisches Syndrom) bei 7,3 und für das AMP-Syndrom 11 (vegetatives Syndrom) bei 12,8. Die jeweiligen Standardabweichungen sind aus den Tabellen 7 - 9 ersichtlich (siehe Anhang).

Die Gesamtpopulation ist im weiteren durch folgende Merkmale charakterisiert:

1. Es bestanden keine Alters- und Geschlechtsunterschiede bezüglich der psychopathologischen Symptomatik.
2. 10 von 11 Patienten zeigten Suizidtendenzen.
3. Alle Patienten klagten über Schlafstörungen, vor allem Einschlaf- und Durchschlafstörungen.

Das Untersuchungsdesign mit nur einer Erholungsnacht zwischen zwei Schlafentzügen konnte nicht immer eingehalten werden, da die Schlafentzugsprozedur in dieser Anordnung für einige Patienten zu erheblichen Belastungen führte und die Kooperation der Patienten so in Frage gestellt war. Die physische Belastung schien insbesondere während des 60stündigen Schlafentzugs so ausgeprägt (- was in offenen klinischen Voruntersuchungen mit anderen Patienten in dieser Weise nicht beobachtet worden war, und was auf den belastenden Einfluß der Zusatzuntersuchungen zurückgeführt werden konnte -), daß dieser Untersuchungsmodus nur bei zwei Patienten zu Ende geführt wurde. Tendenziell ergaben sich bei diesem im Vergleich zu den übrigen Patienten keine andersartigen Effekte; jeweils ein Patient gehörte der Responder- bzw. Non-Respondergruppe an.

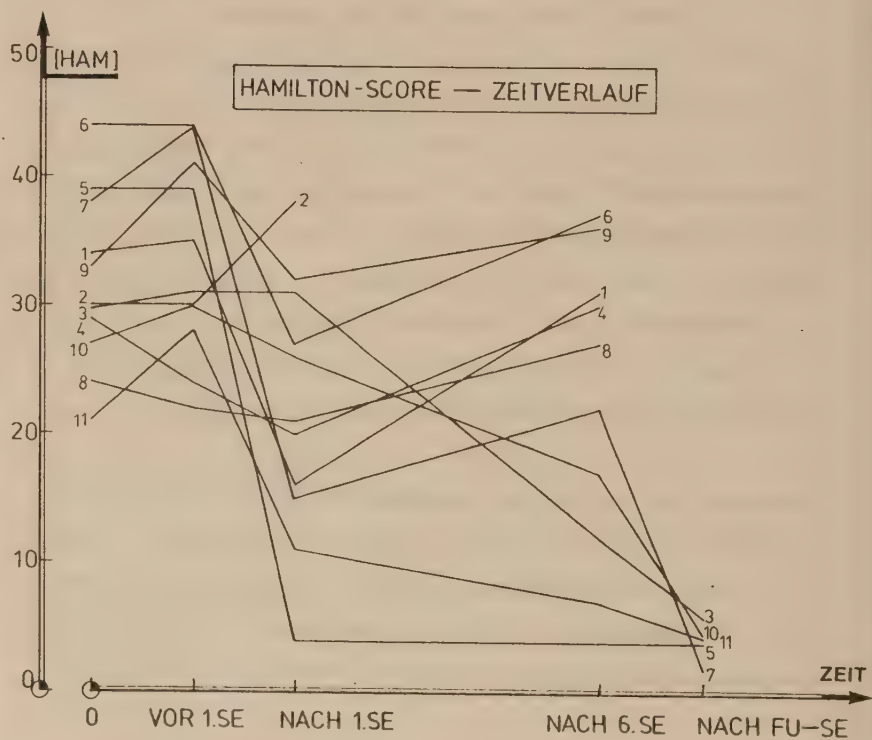
3.1.2 Einfluß der SE - Behandlungen auf die psychopathologische Symptomatik zu verschiedenen Zeitpunkten

3.1.2.1 Psychopathologische Auswirkungen des 1.SE auf die Gesamtpopulation und die Untergruppen

H a m i l t o n - S k a l a (Abb. 1):

Unter Einfluß des 1.SE sank der mittlere Ausgangswert der Gesamtpopulation von 34 auf 22. Neun Patienten hatten nach dem 1.SE niedrigere Werte, Patient 3 zeigte keine Änderung, Patient 2 verschlechterte sich. Nach der Erholungsnacht trat bei 7 Patienten eine Verschlechterung ein, Patient 10 blieb unverändert, bei Patient 2 fand eine Besserung statt. Der Mittelwert der Gesamtpopulation stieg wieder auf 26.

Insgesamt waren nach dem 1.SE einschließlich des zugehörigen Erholungstages fünf Patienten gebessert (Patienten 1, 5, 6, 7, 11), wobei die ersten vier Patienten am Morgen nach dem 1.SE die ausgeprägteste Besserung erfuhren und Patient 11 am Morgen nach der Erholungsnacht den niedrigsten Hamiltonwert aufwies.



V o n Z e r s s e n - Selbstbefindlichkeitsskala

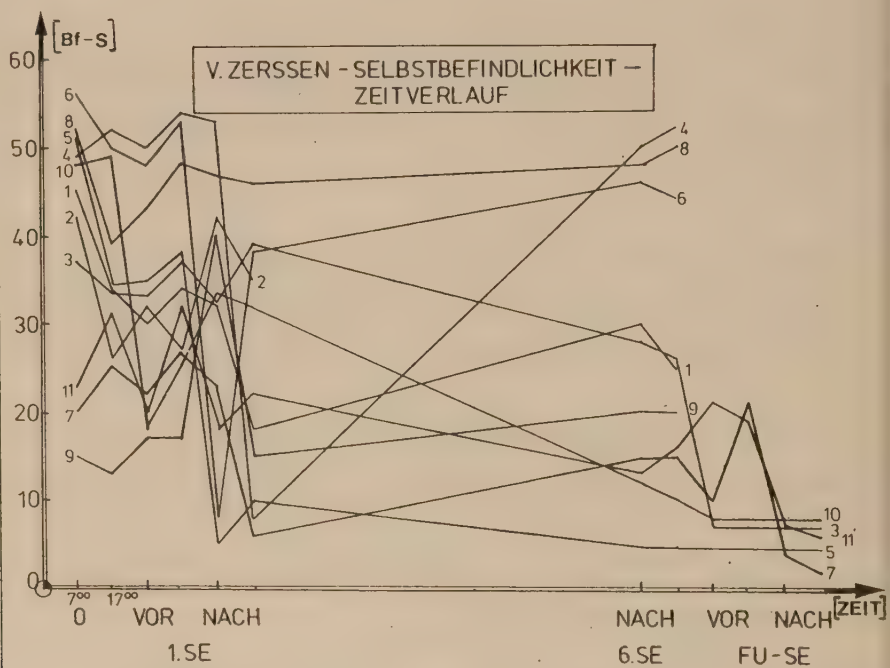
(Abb. 2):

Vor dem 1.SE betrug der Morgenmittelwert aller Patienten 32, der Abendmittelwert lag bei 36, wobei neun Patienten eine abendliche Verschlechterung zeigten, Patient 9 unverändert blieb und Patient 2 gebessert war.

Der Morgenmittelwert der Gesamtpopulation nach dem 1.SE betrug 30 und fiel am Abend auf 25 (n.s.). Am Morgen nach der Erholungsnacht stieg er auf 27 und am Abend weiter auf 30 (n.s.).

Sieben Patienten (1, 4, 5, 6, 7, 8, 11) zeigten mindestens zu einem Zeitpunkt nach dem SE eine Stimmungsverbesserung um wenigstens 25 % im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert.

Aufgrund der vorgenannten Einschlußkriterien war es somit möglich, in die Gruppe der Responder 1 (R1) die Patienten 1, 4, 5, 6, 7, 8 und 11 einzuordnen; die Patienten 2, 3, 9 und 10 ergaben die Gruppe der Non-Responder 1 (NR1), d.h. die durch den 1.SE Ungebesserten.



A M P - S y n d r o m e

Hier wurde nur die Gesamtpopulation verrechnet.

Schlafentzug für eine Nacht ergibt signifikante Veränderungen bezüglich einer Stimmungsaufhellung mit Reduktion der Suizidalität und der Schlafstörung (Faktoren des somatisch-depressiven Syndroms), einer Antriebszunahme (= Abnahme im apathischen Syndrom), einer Abnahme der vegetativen Symptomatik sowie Besserung im psychoorganischen Syndrom. Der Mittelwert des gehemmt-depressiven Syndroms (AMP8) nahm zwar auch ab, jedoch nicht statistisch signifikant.

Die übrigen AMP-Syndrome erfuhren nur geringe Veränderungen. Schlecht zu beeinflussen war das paranoide und das hypochondrische Syndrom.

Es erscheint nicht unwesentlich, daß in keinem Syndrom eine Verschlechterung durch den SE eintrat.

3.1.2.2 Psychopathologische Auswirkungen des 6.SE auf die Gesamtpopulation und die Untergruppen

Im folgenden liegt der Analyse eine Gesamtpopulation von N = 10 zugrunde, da Patient 2 nach dem 1.SE aus dem Programm ausschied.

H a m i l t o n - Skala (Abb. 1):

Der Mittelwert der Gesamtstichprobe erreichte zu diesem Zeitpunkt mit 15 den niedrigsten Wert überhaupt und ist signifikant vom Ausgangswert verschieden. Nach der Erholungsnacht des 6.SE trat bei allen Patienten eine leichte Verschlechterung ein, doch war die Gesamtgruppe im Mittel mit 20 immer noch im Vergleich zum Ausgangswert gebessert.

Am Ende des regulären Programms lag der Gesamtmittelwert bei 21, immer noch signifikant unter dem Ausgangsniveau. Schließlich waren 8 Patienten unterschiedlich stark gebessert, lediglich die Patienten 4 und 8 erfuhren eine geringfügige Verschlechterung.

V o n Z e r s s e n - Skala (Abb. 2):

Nach dem 6.SE und dem zugehörigen Erholungstag war die Gesamtpopulation besser als am Beginn der Untersuchung, doch sind die Unterschiede nicht signifikant. Es bestanden jedoch wiederum große Unterschiede in den Einzelverläufen. Die selbstempfundene Stimmungsverbesserung trat erst mit einer gewissen Latenz ein: Drei Patienten gaben sie am Nachmittag nach dem SE an, vier am Morgen nach der Erholungsnacht, zwei Patienten gar erst am Morgen des darauffolgenden Tages; lediglich Patient 1 gab sie

bereits am Morgen nach dem SE an. Am Ende des Programms lag der Gruppenmittelwert mit 26 signifikant unter dem Ausgangswert, sieben Patienten hatten sich verbessert, drei verschlechtert, wobei eine mindestens 25%ige Verbesserung von den Patienten 3, 5, 7, 10 und 11 erreicht wurde.

Nach den o.g. "Cut-off-Scores" waren nach dem 6.SE die Patienten 3, 5, 7, 10 und 11 Responder, wobei die Patienten 3 und 10 erst im Verlauf der Behandlungsserie die Kriterien für diese Gruppe erfüllten. Die Patienten 1, 4, 6 und 8 zeigten nur nach dem 1.SE eine kurzfristige Besserung und mußten schließlich der Non-Respondergruppe zugeteilt werden. Lediglich Patient 9 zeigte zu keinem Zeitpunkt Responderverhalten.

A M P - S y n d r o m e

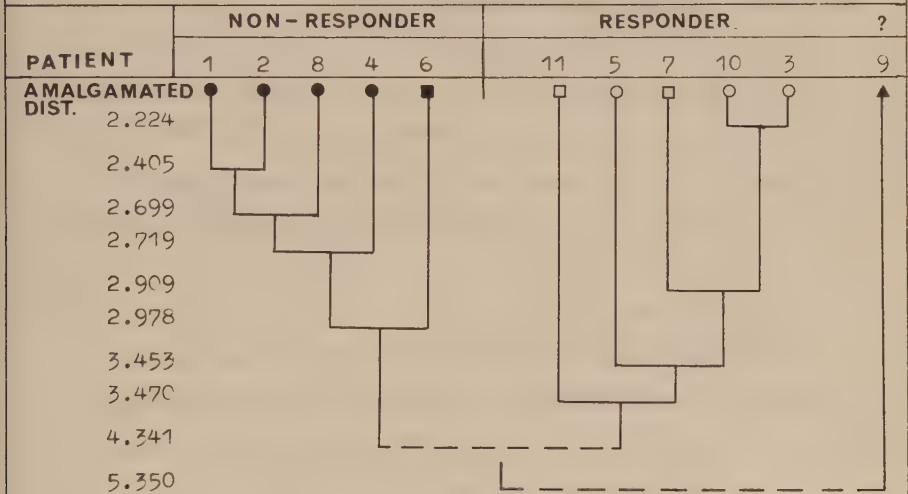
Wie nach dem 1.SE war auch nach dem 6.SE die Gesamtpopulation auf der Ebene der AMP-Syndrome 1, 5, 10 und 11 signifikant gebessert. Die Ausprägung der Einzelsymptome wies von Fall zu Fall wieder eine erhebliche Streuung auf. Im somatisch-depressiven Syndrom konnte das Einzelsymptom "Suizidalität" bei 7 Patienten zum Verschwinden gebracht und bei drei Patienten verringert, sowie die Schlafstörung signifikant reduziert werden.

Die nach dem "Cut-off-Score" vorgenommene Dichotomisierung ließ sich dadurch bestätigen, daß zunächst bei einfacher statistischer Analyse (T-Test) die Responder- bzw. Non-Responder-Gruppen sowohl nach dem 1.SE, als auch nach dem 6.SE psychopathologisch mittels Selbst- und Fremd-Rating mindestens auf dem 5 %-Niveau signifikant voneinander unterschieden waren.

Eine weitere Bestätigung dieser Dichotomisierung konnte durch die Clusteranalyse erhalten werden: Bei Verrechnung sämtlicher Hamilton-, Bf-S (v. ZERSSSEN)- und 100 mm-Scores vor dem 1.SE, nach dem 6.SE und 3 Tage nach dem 6.SE ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Vor der Behandlung lassen sich Responder und Non-Responder nicht gruppieren, nach der Behandlung ist eine Gruppierung in Responder und Non-Responder möglich.
2. Bei Analyse aller Werte vor und nach Behandlung befinden sich sämtliche Non-Responder im ersten Cluster, sämtliche Responder im zweiten Cluster; ein drittes Cluster wird durch die Patientin 9 gebildet, die in der Selbstbeurteilung falsch-positive Werte geliefert hat (Abb. 3).

CLUSTERANALYSE der PSYCHOPATHOLOGIEBEFUNDE
(Hamilton-Skala, v. Zerssen-BfS-Skala und 100mm-Sk.)



"Amalgamated Distance" bedeutet einen normierten Abstand zwischen den Patienten bzw. Patientengruppen. Die Berechnung berücksichtigt die Zeitpunkte am Behandlungsbeginn und am Behandlungsende.

Die Patientin 9 ist somit eigentlich weder der Gruppe der Responder noch der der Non-Responder zuzuordnen.

Dennoch wurden zur einfachen Hypothesenbildung die Werte der Patientin im Rahmen der Non-Responder-Gruppe verrechnet, wobei die falsch-positive Selbsteinschätzung der Patientin bewußt außer acht gelassen wurde.

Bei der komplexen statistischen Analyse hingegen schien es nicht mehr gerechtfertigt, die Daten dieser Patientin zu verwenden. Auch konnte die Patientin 2 bei dieser statistischen Prozedur nicht berücksichtigt werden, da bei ihr nur 1 SE stattgefunden hatte.

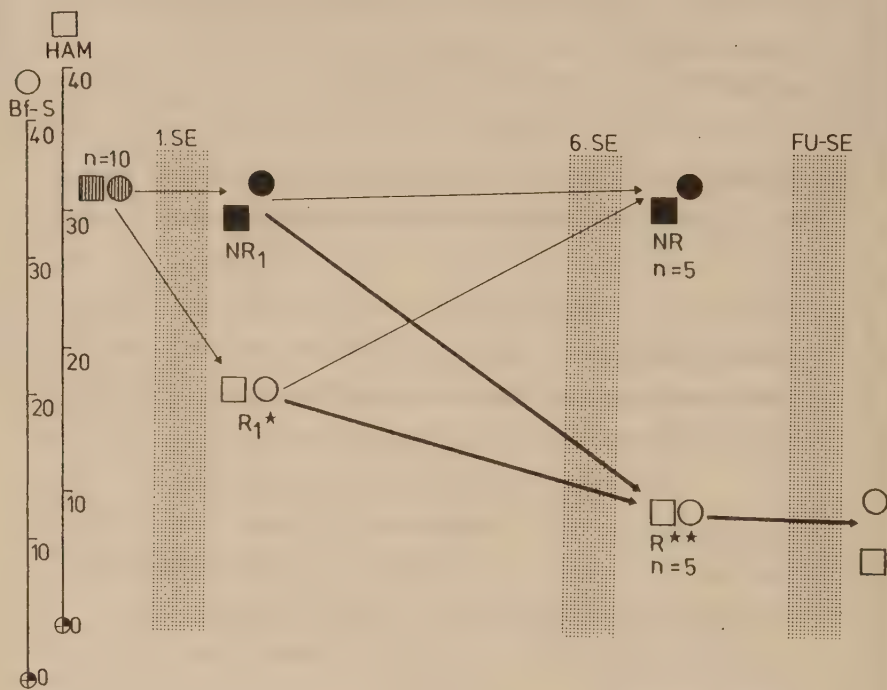
Daraus erklären sich die unterschiedlichen Fallzahlen 6:5 (NR:R) bei den einfachen statistischen Tests, solange die Daten der Patientin 2 noch verwendet werden konnten, und 4:5 (NR:R) bei den komplexen statistischen Verfahren.

3.2 ALLGEMEINE ERGEBNISSE

Der statistischen Gesamtanalyse der Population wird die Analyse der Einzelverläufe im kasuistischen Sinne zur Seite gestellt. Hier ergab bereits die Einzelfallanalyse, daß sich verschiedene Typen des therapeutischen Ansprechens auf wiederholten Schlafentzug abzeichnen und erkennen lassen (Abb. 4):

1. Patienten, die sich bereits nach dem 1. SE bessern und sich im weiteren Verlauf der Serie stabilisieren.
2. Patienten, die sich initial nach der ersten oder zweiten Schlafentzugsbehandlung für eine begrenzte Zeit bessern, dann wieder in die Depression zurückfallen und von weiteren Schlafentzügen nicht mehr profitieren.
3. Patienten, die initial unge bessert bleiben, erst im Verlauf des seriellen Schlafentzugs eine langsame Besserung erfahren und nach Abschluß der Behandlungsserie, bzw. nach Follow-up-Schlafentzug als Responder bezeichnet werden können.
4. Patienten, die zu keinem Zeitpunkt wesentlich von der Schlafentzugsbehandlung profitieren.

UNTERSCHIEDLICHES ANSPRECHEN
AUF EINFACHEN UND SERIELLEN SCHLAFENTZUG



ZEICHENERKLÄRUNG

Bf-S von Zerssen-Selbstbefindlichkeitsskala

HAM Hamilton-Skala

R_1 First-night-Responder

NR_1 First-night-Nonresponder

R (End-)Responder

NR (End-)Nonresponder

Die kasuistische Analyse empfiehlt sich wegen der insgesamt geringen Anzahl der Population.

Wegen der großen Zahl von Einzelvariablen bedeutet bereits die Untersuchung eines einzigen Patienten im Rahmen des Behandlungsverlaufs einen sehr hohen Aufwand. Aus diesem untersuchungsökonomischen Grund rechtfertigt sich eine Beschränkung auf eine kleine Zahl von Patienten (= Stichproben).

3.2.1 Einzelkasustiken

a) Patient 1, A.F., w., 40 J.,

3. Phase einer endogenen Depression,
ICD-Nr. 296.2.

- Anamnese

Familiensituation: Verheiratet, 2 Kinder, berufstätig.

Familiäre Belastung: Depressives Syndrom.

31jährig mehrmonatige Wochenbettdepression = 1.Phase.

Zuvor psychopathologisch völlig unauffällig. 35jährig
mehrmonatige 2.Phase nach Schmerzsyndrom (Ureterkolik),
ängstlich-hypochondrisch akzentuiert. 40jährig

3.Phase.

Sieben Wochen vor stationärer Aufnahme erneut ängstlich-hypochondrisch strukturiert. Auslösende Situation: Information über röntgenologisch festgestellte Nierenmißbildung. Bei Aufnahme agitiert-depressives Syndrom mit Angst, innerer Unruhe, Schuld- und Insuffizienzgefühlen, Gefühl der Gefühllosigkeit und Vitalstörungen.

- SE-Behandlung:

3 Doppel-SE mit je 60 Std. Wachzeit. Kurzdauernde Besserung in der Selbstbeurteilung jeweils nach der 1.SE-Nacht, initial am deutlichsten. Ausgeprägte Tageschwankung im Behandlungsverlauf. Die Patientin fand die Behandlung anstrengend und fühlte sich erschöpft; 1. Doppel-SE in der zweiten Nacht deshalb abgebrochen.

Rasche Besserung nach der SE-Serie unter Chlorimipramin-Infusionen und Bromazepam.

b) Patient 2, E.H., w., 38 J.,

agitiert-depressives Syndrom

im Rahmen einer endogenen Depression,

ICD-Nr. 296.2.

- Anamnese

Familiensituation: Verheiratet, 2 Kinder, Mitarbeit in der Landwirtschaft.

Familiäre Belastung: Alkoholismus (Vater), Depressionen (Geschwister).

Prämorbide Persönlichkeit: Schüchtern, asthenisch, anankastisch. Erste depressive Erkrankung 32jährig mit hypochondrischen Befürchtungen, Schuld- und Insuffizienzgefühlen, Antriebshemmung und Vitalstörungen. Zwischenzeitlich gebessert, jedoch Neigung zu häufigen Rezidiven und Chronifizierung in jeweils ähnlicher syndromatischer Ausprägung.

Inzwischen seit ca. 8 Wochen depressive Verschlechterung im Sinne einer erneuten depressiven Phase. Im Rahmen des agitiert-depressiven Syndroms zunehmende innere Unruhe und Gespanntheit.

- SE-Behandlung

Nach dem 1. SE Beendigung der Untersuchung auf Wunsch der Patientin. Gutes Ansprechen auf Behandlung mit Imipramin im Verlauf von 4 Wochen.

c) Patient 3, E.L., w., 52 J.,

wiederholte Phase einer endogenen Depression,
ICD-Nr. 296.2.

- Anamnese

Familiensituation: Geschieden, 2 erwachsene Töchter, Sekretärin.

Familiäre Belastung: Depressionen (Mutter, Schwester).

44jährig Beginn der depressiven Erkrankung im Zusammenhang mit Menopause, 47- und 49jährig stationäre Behandlungen wegen depressiver Symptomatik. Jeweils schleichender Beginn der Verstimmungen, phasenhafter Verlauf mit bevorzugtem Auftreten im Herbst.

3 Wochen vor jetziger Aufnahme erneute gehemmt-depressive Verstimmung mit Antriebslosigkeit und Klagsamkeit, Störung der Vitalgefühle. Auslösender Faktor kann in beruflicher Überforderung liegen. Angedeutete Suizidgedanken.

- SE-Behandlung

Insgesamt deutliche Besserung, jedoch erst spät, d.h. nach dem 6.SE einsetzend; sowohl in Hamilton- als auch in Selbstbefindlichkeitsskala dokumentiert. Weitere Besserung und Stabilisierung der Stimmungslage im Follow-up. Entlassung ohne antidepressive Medikamente, blieb gut remittiert.

d) Patient 4, A.M., w., 64 J.,

5. Phase einer endogenen Depression,
ICD-Nr. 296.2.

- Anamnese

Familiensituation Verheiratet, 3 erwachsene Kinder, Hausfrau.

Familiäre Belastung: Depressionen (Großonkel, Vater, Bruder).

Bereits 14jährig Unterbrechung der Schulausbildung wegen depressiver Erkrankung. Bis zur ersten stationären Aufnahme vor 2 Jahren sind 2 weitere Phasen bekannt.

Jetzige Aufnahme mit im Vordergrund stehenden Insuffizienz-, Schuld- und Verarmungsgefühlen. Schwer deprimierte, hoffnungslose Verstimmung, Gefühl der Gefühlosigkeit, Vitalstörungen, psychomotorische Antriebshemmung und -verarmung. Tagesschwankung mit Morgentief.

- SE-Behandlung

Insgesamt unbefriedigendes Ergebnis; lediglich nach dem 1.SE im Nachmittagswert der Selbstbefindlichkeitsskala drastische Besserung. Schließlich zunehmende Gereiztheit und Agitiertheit. Nach zunächst ebenfalls erfolglos vorgenommener psychopharmakologischer Therapie Elektrokrampfbehandlung, die rasch eine hinreichende Remission brachte.

e) Patient 5, E.P., w., 35 J.,

10. Phase einer endogenen Depression,
ICD-Nr. 296.2.

- Anamnese

Familiäre Situation: Geschieden, 2 Kinder,
Verkäuferin.

Familiäre Belastung: Depression (Vater).

21jährig 1. Phase, Wochenbettdepression, stationär unter Tofranilkur gut gebessert. Bis zur jetzigen Aufnahme 7 weitere depressive Phasen, unterscheidbar, die ambulant behandelt wurden. 2 Suizidversuche.

Bei jetziger Aufnahme deutliche Insuffizienz- und Schuldgefühle, Mimik und allgemeine Affektivität depressiv erstarrt, zugleich deutliche innere Unruhe. Ausgeprägtes Krankheitsgefühl.

- SE-Behandlung

Bereits nach 1.SE plötzliche Stimmungsverbesserung, nach 3.SE erneut mäßige depressive Verstimmung, die jedoch rasch wieder verschwindet. Nach 5.SE leichte maniforme Nachschwankung. Im weiteren Verlauf Stabilisierung der Stimmungslage, Entlassung in gutem psychischen Zustand.

f) Patient 6, K.R., m., 49 J.,

3. Phase einer endogenen Depression,

ICD-Nr. 296.2.

- Anamnese.

Familiensituation: Ledig, zuletzt als Lagerarbeiter tätig, langjährig Tbc.

Familiäre Belastung: Depression (Bruder).

20jährig 1. Phase, 43jährig im Rahmen der 2. Phase ein Suizidversuch. Prämorbid psychosomatische Herzbeschwerden. Tod der Mutter bildet auslösenden Faktor für aktuelle Beschwerden, die vor 1 Jahr einsetzten. Deutliche Verschlechterung in den letzten Wochen vor der Aufnahme. Starke Affektlabilität, depressive Verstimmung mit Grübelzwang, Gefühl der Gefühllosigkeit, Schuld- und Insuffizienzgefühle, Antriebs- und Schlafstörungen. Begleitend erhebliche hypochondrische Befürchtungen (Cardiophobie) und nicht organisch begründbare Mißempfindungen.

- SE-Behandlung

Drastische Besserung nach ersten beiden SE, danach wieder Verschlechterung. Lediglich in Hamilton-Skala nach 4. und 6. SE noch kurzfristige Besserungen. Insgesamt unbefriedigendes Ergebnis. Unter anschließender Pharmakotherapie zeitweise suizidal. Schließlich unter Nomifensin Stabilisierung und Weiterbehandlung durch Tagesklinik.

g) Patient 7, J. S., m., 61 J.,

2. Phase einer endogenen Depression im Involutionsalter, ICD-Nr. 296.0.

- Anamnese

Familiäre Situation: Verheiratet, 4 Kinder, Landwirt.

Familiäre Belastung: Depressives Syndrom (Onkel).

Bei Beginn der Erkrankung 60jährig mit Grübelzwang, Verfolgungsideen, Antriebsverlust, damals erste stationäre Behandlung.

Seit Monaten (- und zuletzt deutlich zunehmende -) erneute depressive Verstimmung, psychomotorische Verlangsamung, deutliche Konzentrations- und Auffassungsstörungen, Affektinkontinenz mit Neigung zum Weinen, soziale Zurückgezogenheit, deutliche Insuffizienz- und Schuldgefühle.

- SE-Behandlung

Insgesamt äußerst erfolgreich. Deutliche Besserung in Hamilton-Skala bereits nach 1.SE, ausgeprägte Tageschwankung mit Morgentief bis 4.SE. Danach mäßige Verschlechterung mit paranoiden Tendenzen. Schließlich eindrucksvolle Besserung und Stabilisierung der Stimmungslage, Entlassung mit Nomifensin-Medikation zur Prophylaxe.

h) Patient 8, A.S., w., 49 J.,

5. Phase einer endogenen Depression,

ICD-Nr. 296.2.

- Anamnese

Familiensituation: Verheiratet, 3 Kinder, Mitarbeit im Familienbetrieb.

Familiäre Belastung: Depressive Syndrome.

35jährig 1. Phase, Wochenbettdepression, vorher psychopathologisch völlig unauffällig. 42jährig erste stationäre Aufnahme wegen als reaktiv angesehener Depression im Zusammenhang mit Eheschwierigkeiten. 43jährig 1. Suizidversuch. 44jährig erneute stationäre Behandlung, depressiver Erschöpfungszustand.

Aktuelle Aufnahme wegen seit 4 Wochen bestehender erneuter depressiver Verstimmung, deutliche Suizidtendenzen, Antriebslosigkeit, innere Leere, Gefühl der Gefühllosigkeit, Insuffizienzgefühle.

- SE-Behandlung

Nach jedem SE wird enorme Verschlechterung beklagt, die sich allerdings psychometrisch nicht so deutlich dokumentieren läßt. SE-Programm wird jedoch von Patientin auf eigenen Wunsch regelrecht beendet. Unter anschließender Anafranil- Behandlung rasch einsetzende Besserung im psychischen Befund.

1) Patient 9, L.S., w., 53 J.,
Involutionen Depression,
ICD-Nr. 296.0.

- Anamnese

Familiäre Situation: Geschieden, 1 Tochter, Sekretärin,
stabile Partnerbeziehung.

Familiäre Belastung: Unbestimmt.

46jährig Beginn der Erkrankung; stationäre Behandlung
wegen damals als reaktiv angesehener Depression.

Jetzige Aufnahme wegen seit Wochen zunehmender Antriebslosigkeit und Beunruhigung. Bei Aufnahme hochgradige Konzentrations- und Auffassungsstörungen, Beziehungs-, Verfolgungs- und Beeinträchtigungsideen sowie Wahnwahrnehmungen. Neigung zu Perseverationen. Wechselndes Bild zwischen hochängstlichen Phasen mit häufigem Weinen sowie affektinadäquaten Phasen formaler Heiterkeit.

- SE-Behandlung

Insgesamt kein durchgreifender Erfolg. In der Fremdbewertung nach 4. und 6. SE Besserungstendenzen, jedoch nicht anhaltend. Relativ positive Selbstbeurteilung steht im Gegensatz zum tatsächlichen Zustand. Unter anschließender Therapie mit Chlomipramin und Haloperidol ausreichende Reversion der psychischen Beschwerden.

j) Patient 10, M.T., w., 54 J.,

3. Phase einer endogenen Depression im Involutionsalter, ICD-Nr. 296.0.

- Anamnese

Familiäre Situation: Geschieden, 1 erwachsene Tochter, z.Zt. arbeitslos.

Familiäre Belastung: Depressive Syndrome.

50jährig 1. Phase der depressiven Erkrankung im Anschluß an Hysterektomie. 52jährig erneute depressive Verstimmung im Zusammenhang mit internistischer Erkrankung, damals stationär psychiatrisch betreut.

Aktuelle Erkrankung begann 6 Wochen vor jetziger Aufnahme mit Antriebslosigkeit, Hoffnungslosigkeit, zunehmenden Vitalstörungen, Unfähigkeit zu weinen. Bei Aufnahme ratloses, nahezu stuporöses, schwer deprimiertes Zustandsbild mit deutlichem Gefühl der Gefühllosigkeit, Angst und Mißtrauen.

- SE-Behandlung

Langsame, aber stetige Besserung. Stabilisierung der Stimmungslage während Follow-up. Entlassung in sehr gutem psychischen Zustand.

k) Patient 11, W.W., m., 50 J.,

7. Phase einer endogenen Depression,

ICD-Nr. 296.2.

- Anamnese

Familiäre Situation: Verheiratet, Fernfahrer.

Familiäre Belastung: Alkoholismus (Vater, 3 Geschwister).

Beginn der depressiven Beschwerden beim etwa 40jährigen; damals auch Entwicklung (psycho-)somatischer Symptomatik (Asthma bronchiale). Seit dieser Zeit wegen Depression dreimal in stationärer psychiatrischer Behandlung.

Erneute depressive Verstimmung etwa 3 Monate vor jetziger Aufnahme. Zunehmende Schuldgefühle, grüblerisch eingeengtes Denken, Selbstunsicherheit, ängstlich-deprimierte, hoffnungslose Verstimmung. Bei Aufnahme agitiert-depressives Syndrom mit Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, innerer Unruhe, Vital- und Antriebsstörungen, Zurückgezogenheit im Sozialkontakt.

- SE-Behandlung

Guter Erfolg durch 3 x 60 Std. SE (Doppel-SE). Patient fühlte sich zweitweise überanstrengt und berichtete von Aggressivität und Gereiztheit. Leichte depressive Verstimmung während Follow-up, die jedoch durch einen weiteren SE dauerhaft ausgeglichen werden konnte.

3.3 EINZELERGEBNISSE

3.3.1 EEG - Analyse

- Schlafpolygraphie, Einzelkasuistik -

Es handelt sich hier um eine telemetrische Langzeitableitung, eine "Schlaf-Wach-Polygraphie" nach RECHTSCHAFFEN und KALES (121), Operationalisierung (115) der Wachstadien.

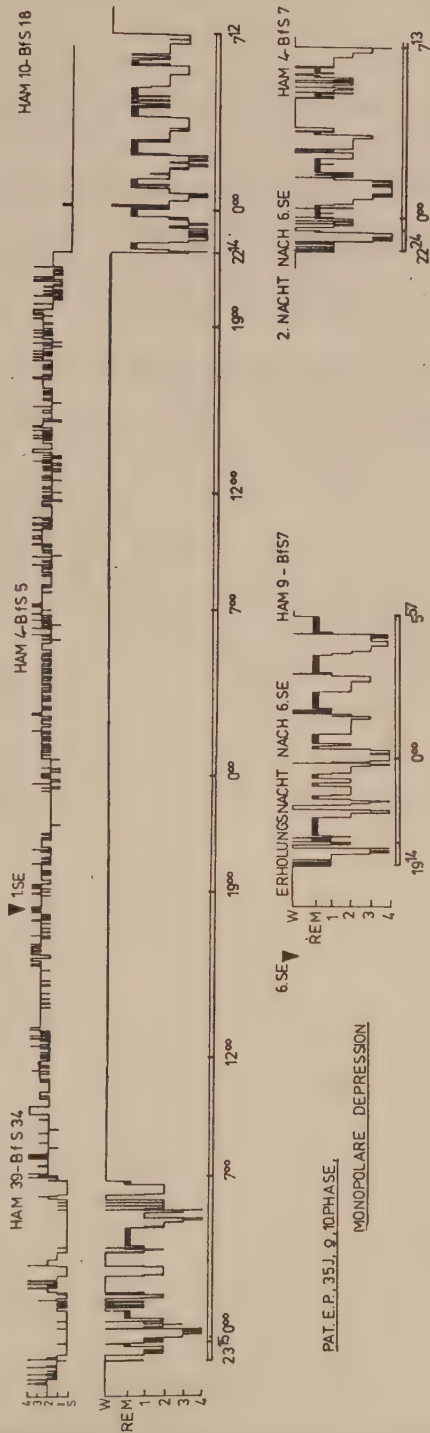
- Abbildung 5 Pat. 5)

Das Diagramm beginnt oben links mit der Ausgangsnacht nach einer Adaptationsnacht.

Die Patientin ist, wie aus Fremd- und Selbstbeurteilung erkennbar, deutlich depressiv. Nach der ersten Schlafentzugsnacht bedeutende Besserung in Fremd- und Selbstbeurteilung. Die stärkere Ausprägung der Wachstadien macht deutlich, daß die Aktivität der Patientin wesentlich zugenommen hat.

Das Schlafprofil in der Ausgangsnacht ist hochgradig pathologisch. Die normale Rhythmizität des Schlafes ist aufgehoben, der Schlaf ist vielfach von zum Teil längeren Wachstadien unterbrochen und fragmentiert, die Tiefschlafstadien sind erheblich vermindert.

TELEMETRICHE SCHLAF-WACH-POLYGRAPHIE IM VERLAUF EINER SCHLAFENTZUGS (SE) - BEHANDLUNGSSERIE MT GUTEM ERFOLG BEI EINER DEPRESSIVEN PSYCHOSE. BEZIEHUNG ZWISCHEN SCHLAFPROFIL UND DEPRESSIONSINDEX



ZEICHENERKLÄRUNG

HAM Hamilton-Skala

BfS von Zerssen-Skala

Schlafstadienbewertung
nach RECHTSCHAFFEN und KALES (11)

Wachstadienbewertung
nach spezieller Operationalisierung (105)

Abb. 5

Die Erholungsnacht zeigt ein nahezu normalisiertes Schlafprofil, lediglich die REM-Latenz ist weiterhin verkürzt, Profil und Zyklizität des Schlafes ist einem normalen Schlafprofil weitgehend ähnlich. Diese Patientin blieb im Verlauf der Schlafentzugsbehandlung psychisch stabil.

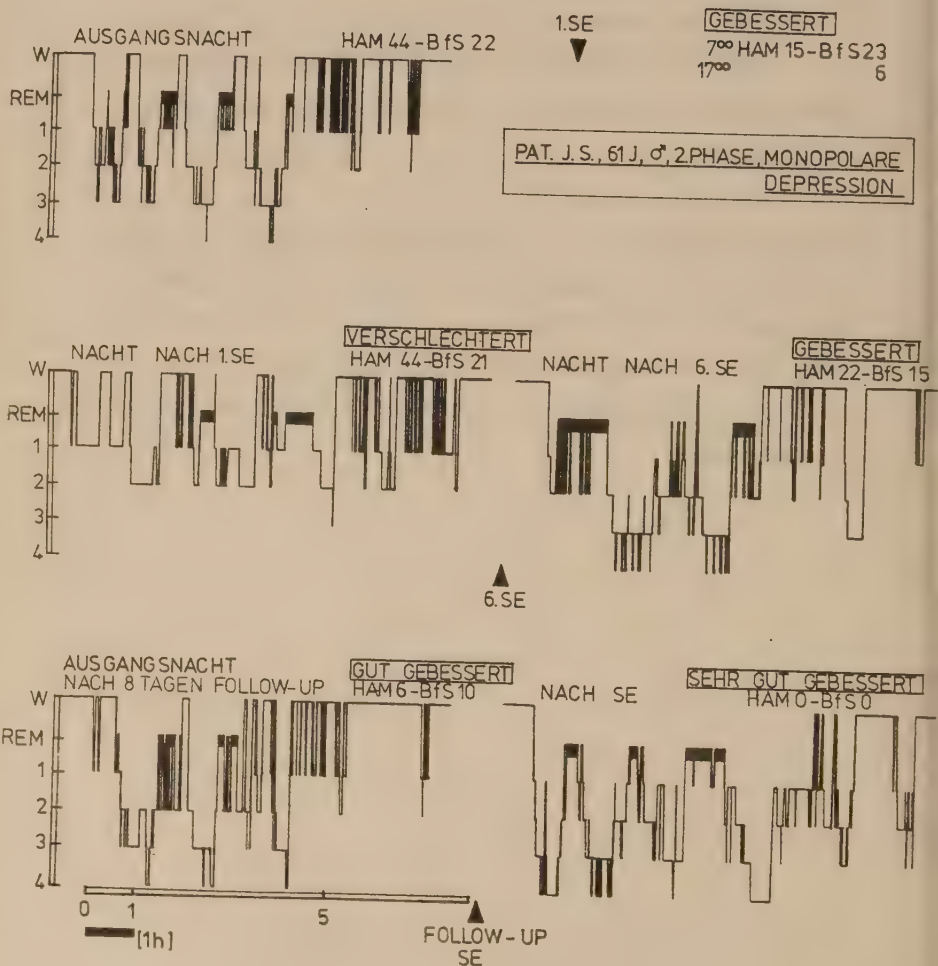
Die Erholungsnacht nach dem 6.SE ist im Vergleich zur Ausgangsnacht durch ein im wesentlichen normalisiertes Schlafprofil gekennzeichnet, allerdings ist die Kontinuität hier bereits doch wieder gestört. Der Störungsgrad nimmt in der zweiten Schlafentzugsnacht noch weiter zu, obwohl die Patientin psychopathologisch stabil bleibt und auch später keinen Rückfall erleidet.

- Abbildung 6 (Pat. 7)

Das Schlafprofil dieses Patienten in der Ausgangsnacht nach einer Adaptationsnacht ist gekennzeichnet durch häufige Stadienwechsel, häufige Fragmentierung durch Wachstadien, frühmorgendliches Erwachen sowie einer Verminderung der Tiefschlafstadien, insbesondere des Stadiums 4. Dieser Patient besserte sich nach dem 1.SE. Am Morgen nach der Erholungsnacht war er jedoch wieder äußerst depressiv; das Schlafprofil dieser Nacht bleibt dementsprechend pathologisch.

Nach dem 6.SE zeigt sich eine deutliche Abnahme der Wachstadien und eine deutliche Zunahme der Tiefschlafstadien. Die Besserung ist mittelgradig. Eine entscheidende Besserung ist erst nach dem Follow-up-Schlafentzug erkennbar: Hier ist das Schlafprofil der Erholungsnacht weitgehend normalisiert.

TELEMETRISCHE SCHLAFPOLYGRAPHIE IM VERLAUF EINER SCHLAFENTZUGS (SE)- BEHANDLUNGSSERIE MIT GUTEM ERFOLG BEI EINER DEPRESSIVEN PSYCHOSE BEZIEHUNG ZWISCHEN SCHLAFPROFIL UND DEPRESSIONSINDEX



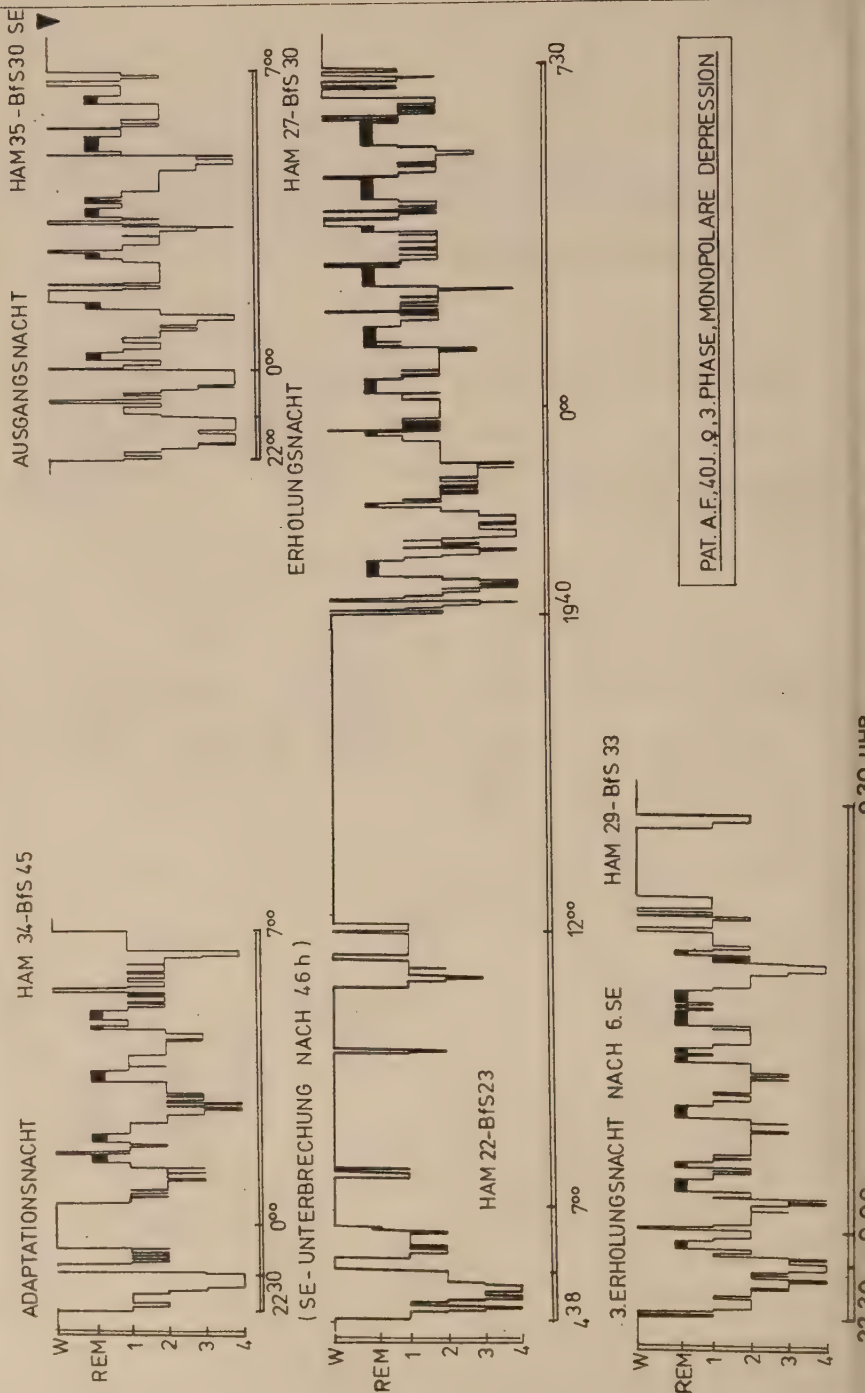
- Abbildung 7 (Pat. 1)

Das Schlafprofil dieser Patientin ist im Vergleich zu den sehr guten seriellen Schlafentzugsrespondern bereits in der Adaptationsnacht regelmäßiger, die Rhythmizität scheint erhalten, die Stadienwechsel weniger häufig, und es werden auch Tiefschlafstadien beobachtet. Die Patientin ist am Morgen nach den Schlafentzugsnächten jeweils gebessert, fällt aber nach den Erholungsnächten in die Depression zurück. Das Schlafprofil bleibt auch hier relativ normal, wenn auch von einigen Wachstadien unterbrochen.

In der zweiten Zeile der Darstellung ist mittels polygraphischer Analyse die Problematik des 60stündigen Schlafentzugs erkennbar: Die erschöpfte Patientin fällt um 4 Uhr 38 morgens in Tiefschlaf, erscheint danach weiterhin etwas gebessert. Nach der Erholungsnacht setzte jedoch erneut eine Verschlechterung ein.

Nach dem 6.SE zeigt sich ein relativ normales Schlafprofil bei unverändert ausgeprägter Depression.

SCHLAFPOLYGRAPHIE IM VERLAUF EINER ERFOLGLOSEN SCHLAFENTZUGS (SE) - BEHANDLUNGSSERIE BEI EINER DEPRESSIVEN PSYCHOSE (3 x 60 h SE, TELEMETRIE)

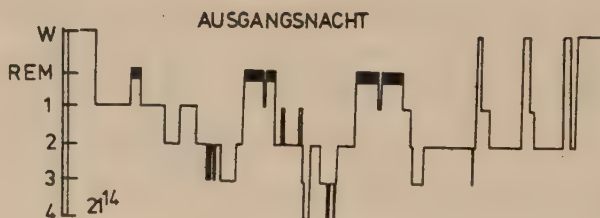


- Abbildung 8 (Pat. 4)

Bei dieser Patientin ist zwar die übliche Rhythmizität des normalen Schlafprofils gestört, und Tiefschlafstadien werden erst gegen Morgen registriert. Dennoch schläft diese Patientin entgegen den subjektiven Angaben recht gut. Diese Patientin zeigt nur eine kurzfristige Besserung am Morgen nach der ersten und zweiten Schlafentzugsnacht. Sie bleibt im übrigen während der gesamten Behandlungsserie außerordentlich depressiv. Das Schlafprofil bleibt dabei bis auf eine Normalisierung der Schlafstadienfolge im wesentlichen unverändert.

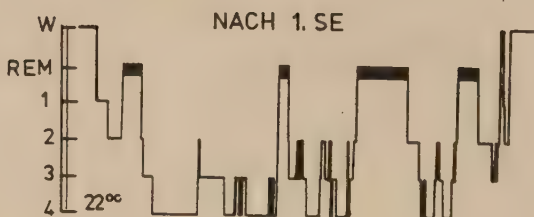
SCHLAFPOLYGRAPHIE IM VERLAUF EINER SCHLAFENTZUGS(SE)- BEHANDLUNGSSERIE OHNE ERFOLG (6×36 h SE,TELEMETRIE)

A



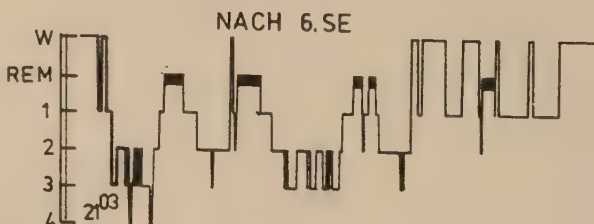
HAM	BfS
30	53

B



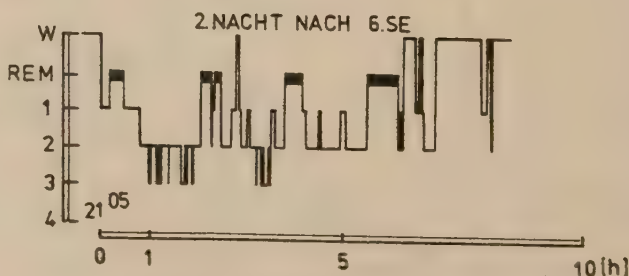
HAM	BfS
29	54

C



HAM	BfS
26	50

D



HAM	BfS
30	52

PAT. A.M., 64 J., ♀, 5 PHASE, MONOPOLARE DEPRESSION

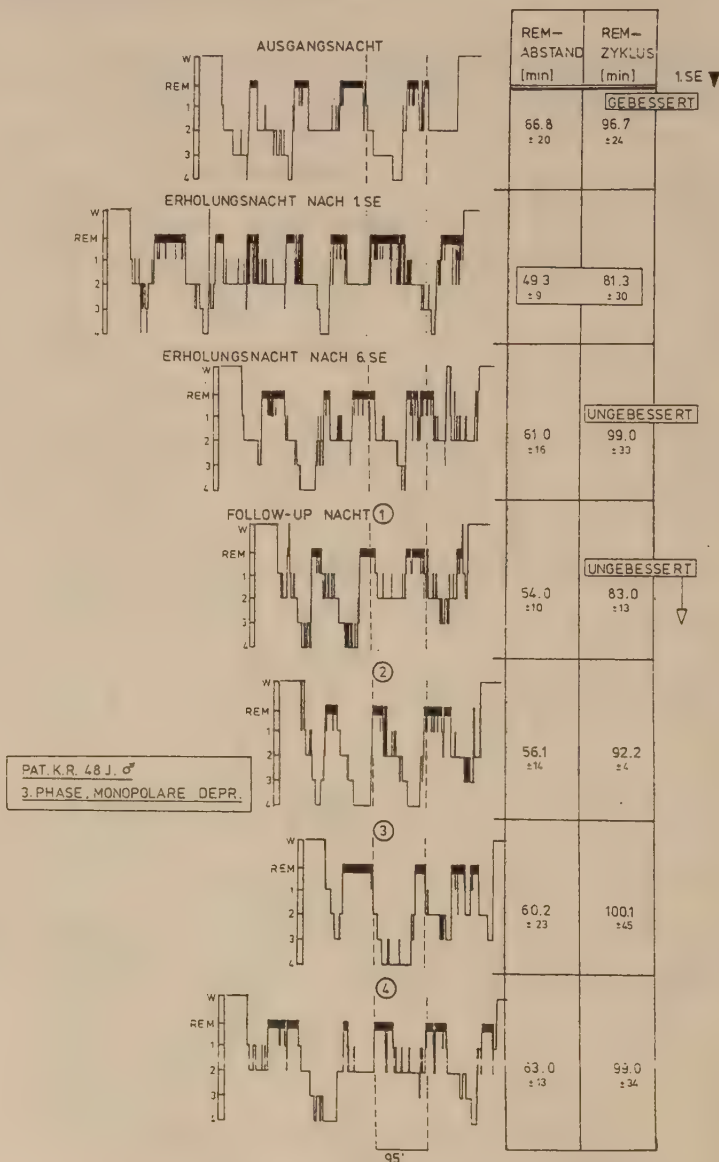
- Abbildung 9 (Pat. 6)

Dieser Patient zeigt nur nach dem 1.SE eine Besserung. Das Ausgangsschlafprofil ist normal. Hier zeigt sich ein interessanter Adaptationsvorgang: Die totale Schlafzeit und die Rhythmizität ist nur in der ersten Erholungsnacht deutlich verändert. In den folgenden Nächten zeigt sich auch nach den Schlafentzügen ein im wesentlichen gegenüber den Ausgangsnächten unverändertes Schlafprofil.

Im Follow-up zeigt sich nur noch eine geringgradige Verkürzung der gesamten Schlafzeit. Interessant ist hier, daß sich trotz Veränderung der Gesamtschlafzeit die REM-Phasen zu recht ähnlichen Uhrzeiten einstellen. Interessant ist auch, daß eine wesentliche Änderung der Rhythmizität, soweit sie durch REM-Abstand und REM-Zyklus ausgedrückt ist, sich nur in der Erholungsnacht nach dem 1.SE feststellen läßt, jener Nacht, nach der eine First-night-Response beobachtet werden konnte.

Kein Effekt des 6.SE auf die REM-Rhythmizität, d.h. dieses Schlafprofil unterscheidet sich praktisch nicht von den Schlafprofilen mehrerer Follow-up-Nächte. Zu keinem Zeitpunkt in dieser Registrierperiode war eine psychopathologische Besserung des Patienten festzustellen.

TELEMETRICHE SCHLAFPOLYGRAPHIE IM VERLAUF EINER SCHLAFENTZUGS (SE)-BEHANDLUNGSSERIE
 BEHANDLUNGSERFOLG NUR NACH 1. SE
 BEZIEHUNG REM-ZYKLUS/ABSTAND - DEPRESSION

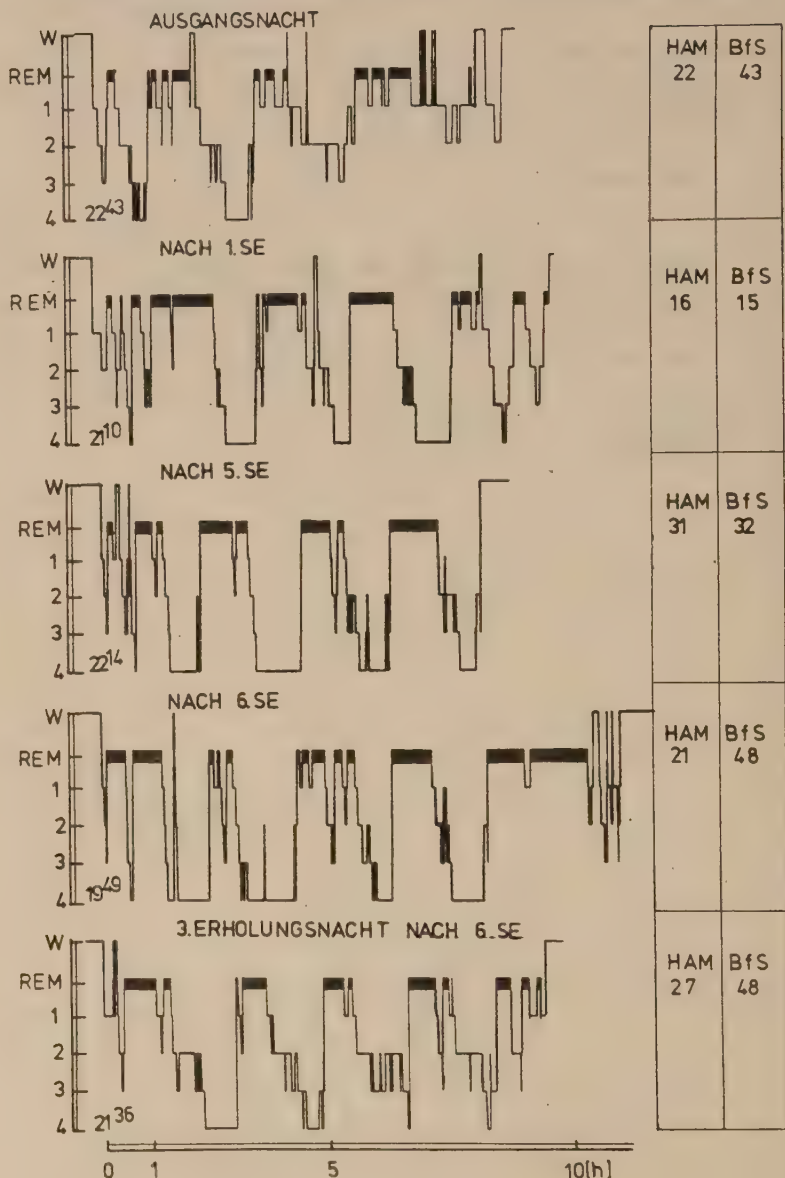


- Abbildung 10 (Pat. 8)

Diese Patientin zeigt bereits in der Ausgangsnacht nach der Adaptationsnacht ein nahezu normales Schlafprofil. Auch hier bestanden subjektiv erhebliche Schlafstörungen.

Schlafprofil, Rhythmizität und Stadienwechsel unterscheiden sich nach dem 1., dem 5., dem 6. und dem Erholungsschlafentzug praktisch nicht voneinander, lediglich die Tiefschlafanteile nehmen zu. Diese Patientin zeigte nur nach dem 1.SE eine mäßige psychopathologische Besserung und blieb in allen anderen Schlafentzugsnächten völlig unverändert.

SCHLAFPOLYGRAPHIE IM VERLAUF EINER SCHLAFENTZUGS (SE)-
BEHANDLUNGSSERIE OHNE ERFOLG (6x36h SE,TELEMETRIE)



PAT. A.S. 49 J., ♀, 5. PHASE, MONOPOLARE DEPRESSION

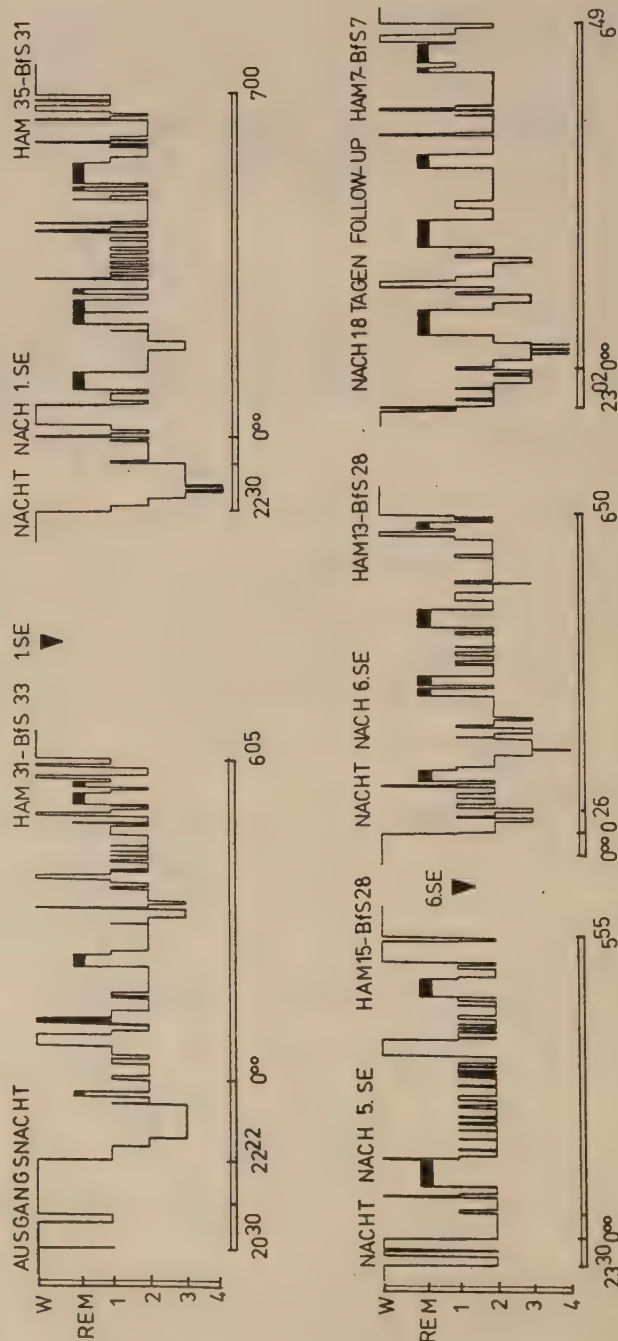
- Abbildung 11 (Pat. 3)

Diese Patientin zeigt nach dem ersten Schlafentzug keine Abnahme der depressiven Verstimmung, bessert sich aber im Verlauf der Behandlungsserie und bleibt in der Folge stabil.

Die Ausgangsnacht ist durch eine Störung der Rhythmizität und der Schlafstruktur gekennzeichnet; weitgehend nur oberflächliche Schlafstadien 1 und 2, relativ häufige Wachstadien.

Auch nach dem 5. und 6. SE ist es noch zu keiner wesentlichen Besserung gekommen, das Schlafprofil ist weiterhin pathologisch, während das Schlafprofil in der Follow-up-Untersuchung eine normale Rhythmizität aufweist. Hier ist erstmals auch eine wesentliche psychopathologische Besserung der Patientin zu registrieren.

SCHLAFPOLYGRAPHIE IM VERLAUF EINER SCHLAFENTZUGS (SE) - BEHANDLUNGSSERIE
BEI EINER DEPRESSIVEN PSYCHOSE MIT SPÄTEM ERFOLG UND VERZÖGERTER
NORMALISIERUNG DES SCHLAFPROFILS. (6x36h SE, TELEMETRIE)

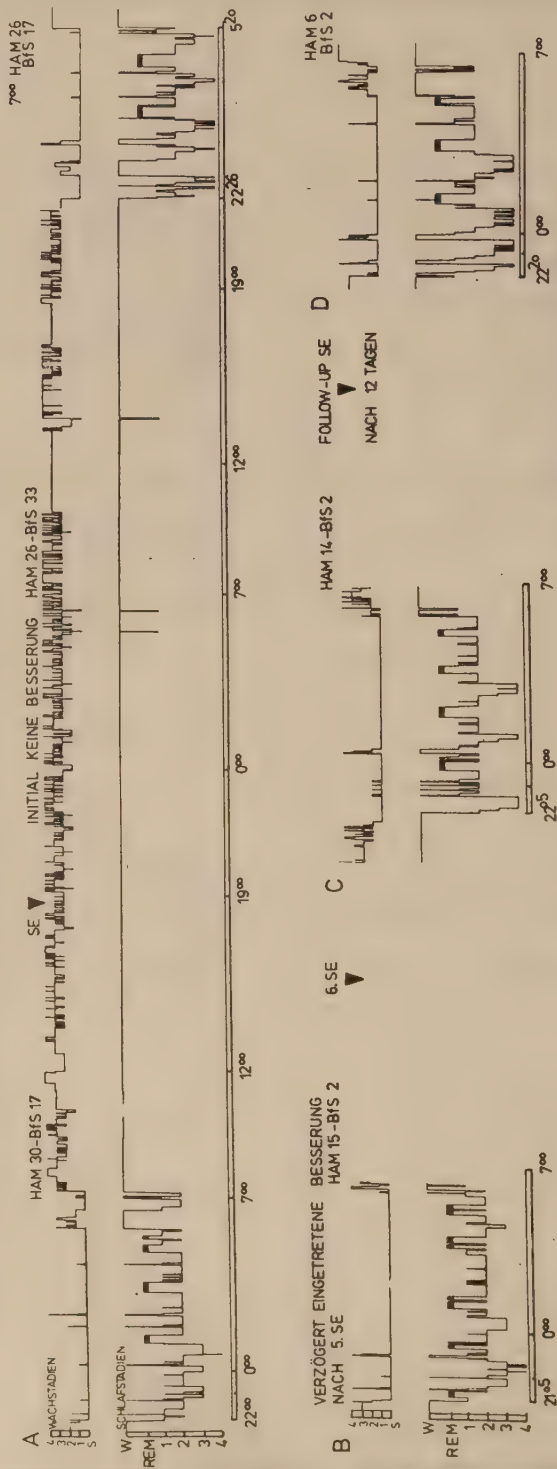


- Abbildung 12 (Pat. 10)

Diese Patientin zeigte erst im Verlauf der Schlafentzugsbehandlungsserie eine Besserung der Depression. Das Ausgangsschlafprofil ist durch eine zumindest partielle Störung der Rhythmizität, durch im wesentlichen oberflächliche Schlafstadien und zahlreiche intermittierende Wachstadien gekennzeichnet.

Die Artefaktanalyse der Wachstadien zeigt in der Nacht nach dem Schlafentzug eine Zunahme der motorischen Aktivität, ohne daß dies mit einer psychopathologischen Besserung verbunden wäre. Das Schlafprofil der Erholungsnacht ist trotz Zunahme an Tiefschlafstadien weiterhin pathologisch. Mit verzögerter Besserung zeigt sich (- siehe Darstellung 6 -) eine optisch eindrucksvolle Zunahme der Rhythmizität nach dem 5. und 6. SE, während nach dem Follow-up-Schlafentzug bei weiterer Stabilisierung der Patientin das Schlafprofil wieder pathologisch erscheint. Dennoch ist die Gesamtstruktur des Schlafes im Vergleich zur Ausgangsnacht normaler (- vergleiche auch Darstellung 5 -).

TELEMETRISCHE SCHLAF-WACH-POLYGRAPHIE IM VERLAUF EINER SCHLAFFENTZUGS (SE)-BEHANDLUNGSSERIE MIT SPÄTEM ERFOLG BEI EINER DEPRESSIVEN PSYCHOSE (6 x 36 h. SE.)



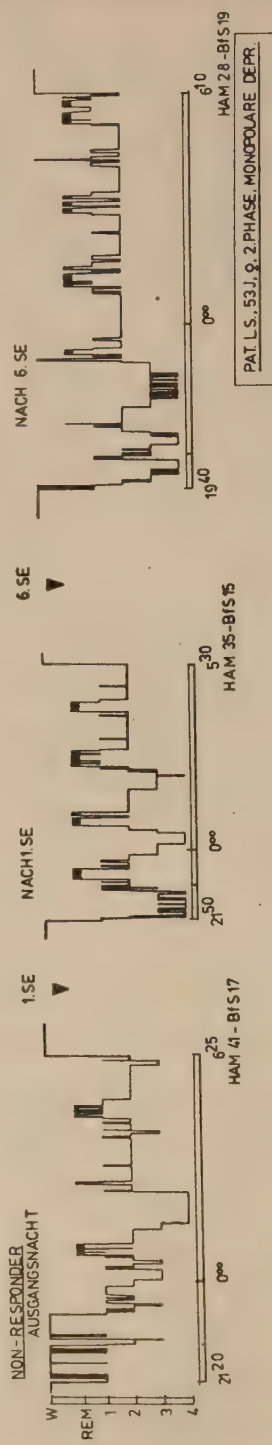
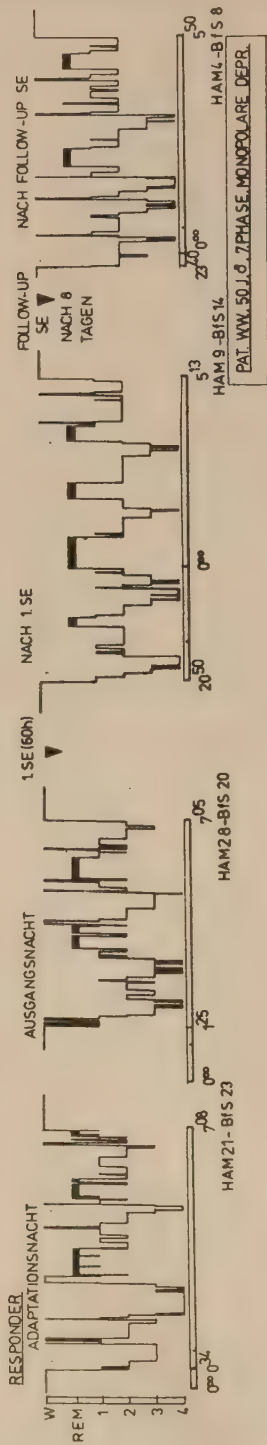
- Abbildung 13 (Pat. 9)

In dieser Abbildung wird versucht, die Schlafstruktur in der Ausgangsnacht und der Schlafentzugsverlauf eines von Anfang an gut gebesserten Patienten der Schlafstruktur einer Patientin, die zu keinem Zeitpunkt durch den Schlafentzug gebessert war, gegenüberzustellen. Die pathologische Struktur und Rhythmizität des Schlafprofils in der Adaptations- und Ausgangsnacht ist evident, erscheint aber bei dem gebesserten Patienten doch etwas deutlicher als bei der ungebesserten Patientin.

Das Schlafprofil der ungebesserten Patientin ist durch eine relativ normale totale Schlafzeit und ein Fehlen von Wachstadien im Verlauf der ganzen Nacht gekennzeichnet. Die Rhythmizität erscheint dadurch pathologisch, daß die Tiefschlafstadien erst zu einem relativ späten Zeitpunkt auftreten und daß zudem offenbar Einschlafstörungen bestehen.

Die totale Schlafzeit des gebesserten Patienten ist deutlich reduziert, der Schlaf ist im gesamten Verlauf durch Wachstadien fragmentiert, wohingegen das Auftreten der Tiefschlafstadien im ersten Drittel der Gesamtschlafzeit eher normal erscheint.

TELEMETRISCHE SCHLAFPOLYGRAPHIE IM VERLAUF VON SCHLAFENTZUGS (SE) - BEHANDLUNGSSERIEN MIT GUTEM UND OHNE ERFOLG IM VERGLEICH



Das Schlafprofil der ungebesserten Patientin erscheint im gesamten Untersuchungsverlauf bei anhaltend schwerer depressiver Verstimmung recht normal, während das Schlafprofil des gebesserten Patienten sich nur vorübergehend in einem gewissen Bezug zur Psychopathologie normalisiert. Wie bei anderen Respondern ist das Schlafprofil im Follow-up bei anhaltender oder weiterer Besserung wieder vergleichsweise pathologisch und desynchronisiert.

3.3.2 EEG - Analyse der Schlafparameter

3.3.2.1 REM-LATENZ

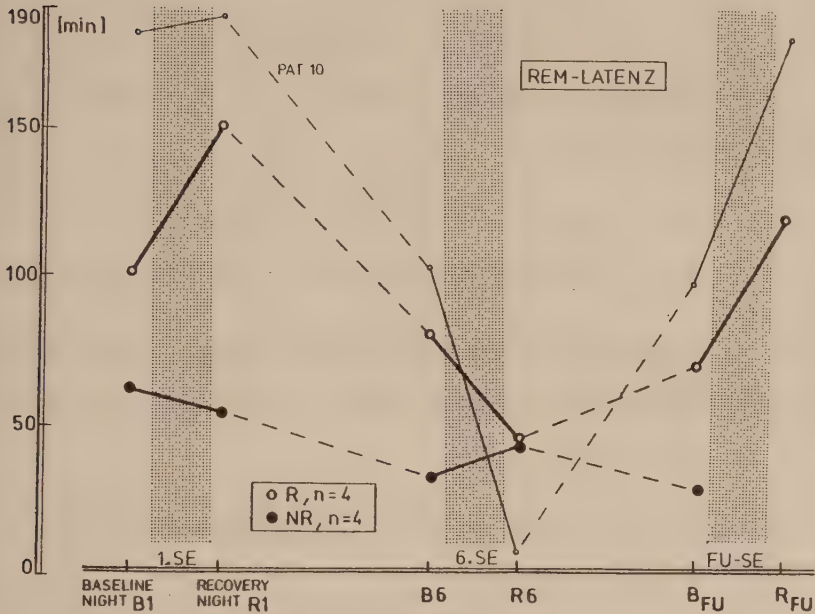
Tab. 10 (im Anhang) und Abb. 14 zeigen die Meßwerte für die REM-Latenz im Untersuchungsverlauf.

Diese Ergebnisse werden vorangestellt, weil eine Störung bzw. Verkürzung der REM-Latenz als pathognomischer Hinweis auf eine primäre depressive Erkrankung gilt (85), und somit zur Charakterisierung der Stichprobe als herausragende EEG-Variable beiträgt.

Dabei zeigt sich, daß die REM-Latenz in der Ausgangsnacht bei Verrechnung der Gesamtpopulation einen Wert von 77 min aufweist, der jedoch für die Analyse der Einzeldaten an Hand der Tabelle einen falsch-normalen Wert anbietet. Es zeigt sich nämlich, daß 4 Patienten sowohl in den Adaptationsnächten als auch in der Ausgangsnacht erheblich verkürzte REM-Latenzen haben, bei 3 Patienten erscheint die REM-Latenz hingegen normal, während sie bei den übrigen Patienten verlängert bzw. ungewöhnlich lang (130 - 190 min) ist. Bei einem Patienten zeigt sich im Vorlauf ein Wechsel der REM-Latenzen zwischen 49 und 118 min.

Nach dem 1. SE steigt die REM-Latenz im Mittel geringfügig auf 97 min an (n.s.). Die kurzen REM-Latenzen werden bei 4 Patienten unabhängig von der Psychopathologie noch weiter verkürzt, während 4 Patienten zum Teil erheblich verlängerte

REM-LATENZEN
IM VERLAUF VON SCHLAFENTZUGS-SERIEN
ZUR BEHANDLUNG ENDOGENER DEPRESSIONEN



Zeichenerklärung

R	Responder
NR	Non-Responder
B1	Ausgangsnacht vor 1. SE
R1	Erholungsnacht nach 1. SE
B6	Ausgangsnacht vor 6. SE
R6	Erholungsnacht nach 6. SE
FU-SE	Follow-up-SE
B_{FU}	Ausgangsnacht vor FU-SE
R_{FU}	Erholungsnacht nach FU-SE

REM-Latenzen zwischen 149 und 189 min aufweisen. Die intra-individuelle Variabilität erscheint somit nicht nur vor, sondern auch nach dem SE als das auffälligste Ergebnis. Die im Mittel etwas längere REM-Latenz der Respondergruppe und v.a. ihre Zunahme nach dem 1. SE im Vergleich zur Non-Respondergruppe ist statistisch nicht signifikant, da in den einzelnen Gruppen einzelne Patienten jeweils einen entgegengesetzten Trend aufweisen.

Der Trend zur Abnahme in der NR-Gruppe ist aber einheitlicher als der Trend zur Zunahme bei der R-Gruppe.

Bei der Analyse dieser Daten nach First-night-Response, also einer zeitgerechten Analyse, ergibt sich kein erkennbarer Gruppenunterschied.

Auch im weiteren Verlauf ist bis zur Ausgangsnacht vor dem letzten SE eine Abnahme der REM-Latenz nur im Mittel feststellbar. Die Abnahme ist wegen individuell gegenläufiger Trends nicht signifikant. Dies gilt auch für die weitere Abnahme der REM-Latenz nach dem 6. SE sowohl für die Gesamtpopulation als auch für beide Untergruppen.

Auffällig ist eine weitergehende Verkürzung der REM-Latenz in der NR-Gruppe im Follow-up, die doch recht einheitlich erscheint, während die R-Gruppe insgesamt eine gewisse Tendenz zur "Normalisierung" aufweist.

Nach dem Follow-up-SE zeigen jedoch 2 von 4 Responderpatienten erneut außerordentlich lange REM-Latenzen, wie dies auch schon in den Ausgangsnächten der Fall war.

Um die erhebliche intraindividuelle Variabilität im Untersuchungsverlauf herauszuarbeiten, wurde in der Abb. 14 der Einzelverlauf bei einer Patientin, die REM-Latenzen zwischen 189 min und 9 min aufwies, dargestellt. Diese Patientin gehörte zur Gruppe der verzögerten Responder.

3.3.2.2 EEG-Analyse der Gesamtpopulation

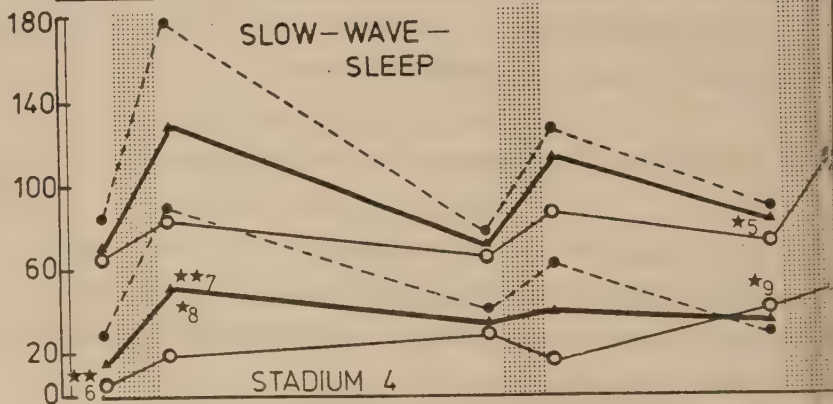
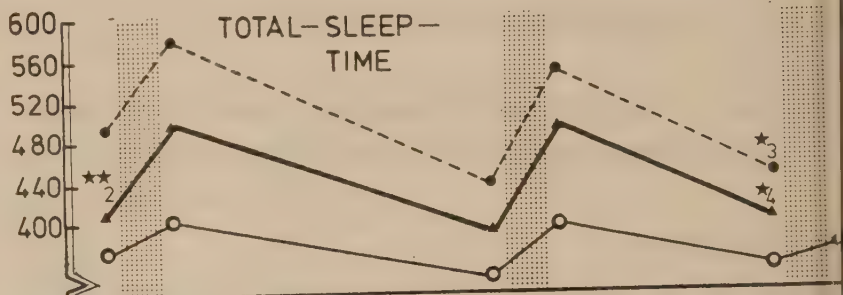
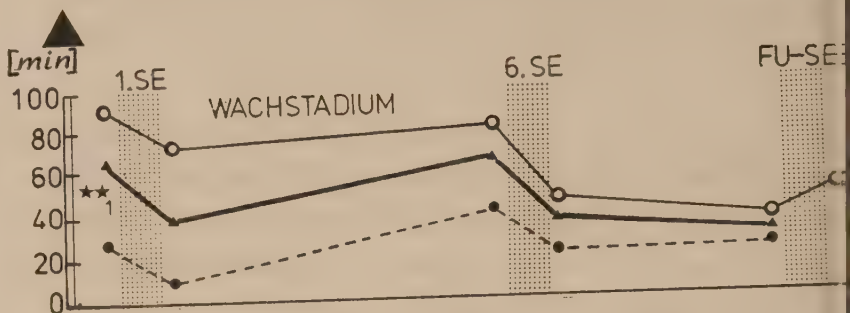
Die Abb. 15 und 16 zeigen in Gestalt der dicken Linien den Verlauf der Mittelwerte der EEG-Parameter hinsichtlich

- der Wachstadien,
- der totalen Schlafzeit,
- des Tiefschlafs und
- der REM-Parameter der Gesamtpopulation.

Im einzelnen gehen diese Werte aus der Tab. 11 hervor.

Hierbei zeigt sich, daß erwartungsgemäß die Wachzeit nach den Schlafentzügen sowohl zu Anfang als auch zu Ende der Behandlung abnimmt und offenbar in den Erholungsnächten wiederum rasch zunimmt.

SCHLAFPARAMETER
IM VERLAUF VON SCHLAFENTZUGS-SERIEN
ZUR BEHANDLUNG ENDOGENER DEPRESSIONEN



Zeichenerklärung

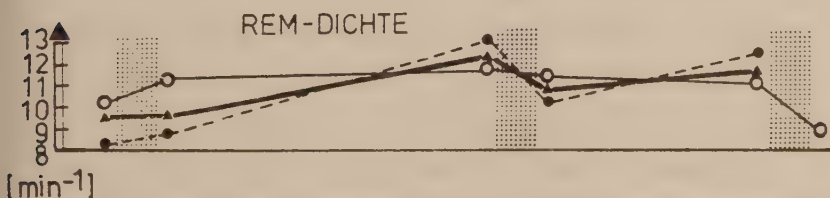
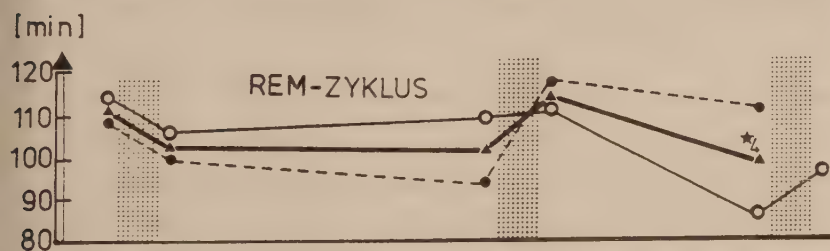
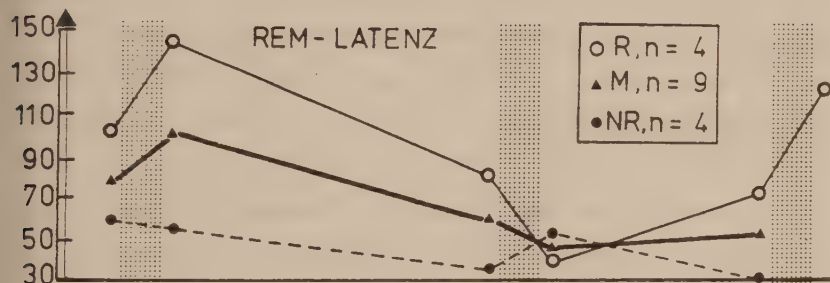
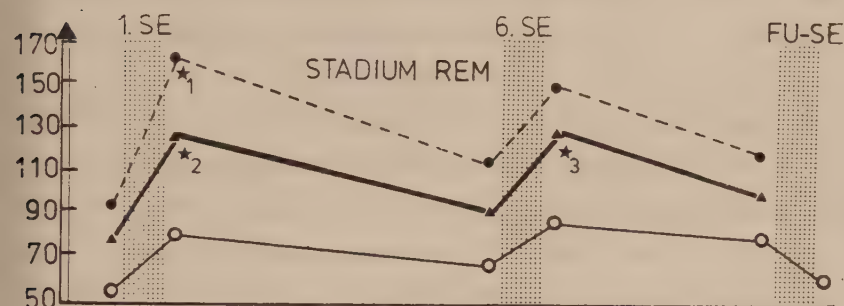
R Responder

M Gesamtpopulation

NR Non-Responder

★ Signifikante Unterschiede (s. Tab. 12)

REM - DURCHLAUFZEIT (MINUTEN) IN VERGLEICH MIT SCHLAFSTADIUMS-SPREITE MIT BEZUG AUF ANSCHÜSSIGKEIT DER REM-DEPRESSION



REM - DURCHLAUFZEIT (MINUTEN)

R

M

NR

★

REM - LATENZ

REM - ZYKLUS

REM - DICHTE

REM - DURCHLAUFZEIT (MINUTEN)

(Abb. 16)

Dementsprechend gegenläufig verhält sich die totale Schlafzeit (= TST), die im Mittel mit 415 min (= ca. 7 Std.) recht lang erscheint, worauf in der Interpretation ausführlich eingegangen wird. Die Zunahme der TST um 85 min nach dem 1.SE und um 104 min nach dem 6.SE erscheint qualitativ verständlich, ist quantitativ erstaunlich gering, und zwar v.a. bei Berücksichtigung der Tatsache, daß sowohl in Recovery-Nächten als auch im Follow-up die TST praktisch identisch ist mit der der Ausgangsnacht.

Lediglich die Abnahme von 497 min auf 418 min ist mit $p < 0,05$ zwischen der Nacht nach dem 6.SE und einer späteren Erholungsnacht signifikant.

Bereits aus der gemeinsamen Analyse von Wachzeit und TST läßt sich ein Parallelverlauf der Schlaffeffizienz erkennen, die allerdings nicht gesondert berechnet wurde.

Auch der Tiefschlaf, insbesondere das Stadium 4, zeigt eine Zunahme nach dem 1. und letzten SE. Die Zunahme von Stadium 4 nach dem 1.SE ist mit 36 min statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Zunahme von Stadium 4 und Slow-Wave-Sleep (SWS) nach dem 6.SE ist weit weniger ausgeprägt. Hier ist lediglich die erneute Verringerung von SWS im Follow-up um 31 min statistisch signifikant ($p < 0,05$). In der weiteren Erholungsnacht erfolgt eine rasche Verkürzung der SWS auf die Ausgangswerte. Lediglich das Stadium 4 scheint im Untersuchungsverlauf in den Recovery-Nächten etwas erhöht zu bleiben. Signifikante Haupteffekte sind hier nicht erkennbar.

Bei der Analyse der REM-Daten wurde die REM-Latenz als besonderer Parameter bereits vorangestellt.

Die REM-Zeit nimmt erwartungsgemäß nach dem 1. und 6.SE im Sinne des REM-Rebounds statistisch signifikant um 51 min bzw. 41 min zu ($p < 0,05$ in beiden Fällen). Ähnlich wie bei den anderen Schlafdaten kommt es in der Nacht vor dem 6.SE zu einer Wiederabnahme der REM-Zeit auf den Ausgangswert. Im Follow-up ist die REM-Zeit um 21 min erhöht, doch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die REM-Zeit liegt zu Anfang mit 18 % der TST etwas unterhalb der Erwartungswerte für diese Altersgruppe, in der man mit 21 % bis 25 % REM-Anteil von SPT, der bei Gesunden praktisch der TST entspricht, rechnen sollte (156). Interessanterweise ist der REM-Anteil nach dem 1.SE mit 25 % und nach dem 6.SE mit 26 % im Normbereich und erscheint auch im Follow-up mit 23 % im Mittel noch normalisiert.

Die weiteren REM-Parameter (Zyklus, Dichte) zeigen nur geringe Tendenzschwankungen. Lediglich die REM-Zyklusdauer zeigt eine statistisch signifikante Abnahme von 116 min nach dem 6.SE auf 98 min im Follow-up ($p < 0,05$), während alle anderen Werte im Verlauf wegen der großen intraindividuellen Schwankungen statistisch nicht signifikant waren.

3.3.2.3 EEG-Analyse im Bezug zum Therapieerfolg und zum Gesamtverlauf

Eine statistische Berechnung der EEG-Daten im Gesamtverlauf wurde trotz der kleinen Stichprobe auch bezüglich der Untergruppierung in Responder und Non-Responder möglich, da sich hier (- wahrscheinlich zufällig -) eine Gruppierung in eine 50 : 50%-Relation ergab. Durch diesen günstigen Umstand waren Trendanalysen und Hypothesenbildungen mit einer gewissen Berechtigung statistisch abzusichern.

Durch "missing data" sowohl in der R- als auch in der NR-Gruppe bei jeweils einem Patienten konnte ein exakter Langzeitverlauf nur für jeweils $n=4$ gerechnet und graphisch dargestellt werden. Allerdings waren ausgewählte Zeitpunkte mit Hilfe nicht-parametrischer Tests doch mit $2 \times n=5$ gegeneinander zu berechnen. Der an sich adäquate Wilcoxon-Test bei der Verlaufsanalyse der Untergruppen war leider in keinem Falle wegen der Minimalerfordernis von $n=6$ anzuwenden, so daß hier auf einen T-Test mit abhängigen Stichproben zurückgegriffen werden mußte. Bei Verrechnung NR gegen R erfolgte der U-Test. Die statistischen Angaben sind deshalb mit entsprechender Zurückhaltung bewertet worden.

Bei dem Versuch einer Mustererkennung im Bereich der Schlafpolygraphie in bezug auf die verschiedenen Modi des Ansprechens auf einmaligen und seriell wiederholten Schlafentzug läßt sich zunächst feststellen, daß schon bei der kasuistischen und visuellen Analyse gewisse Unterschiede zwischen den letztendlichen R und letztendlichen NR auffallen. Zwar war bei mehreren Patienten die subjektive Einschätzung der Schlafstörung mit der RECHTSCHAFFEN-KALES-Schlafpolygraphie nicht vergleichbar und offenbar nicht in Bezug zu setzen; es zeigt sich jedoch, daß Rhythmizität und v.a. Struktur des Gesamtprofils bei den NR im allgemeinen besser erhalten ist als bei den R.

Einige NR zeigen ein weitgehend normales Schlafprofil, bei drei NR erscheint die Rhythmizität jedoch v.a. dadurch gestört, daß die Tiefschlafphasen im Vergleich zu normalen Schlafprofilen verzögert auftreten.

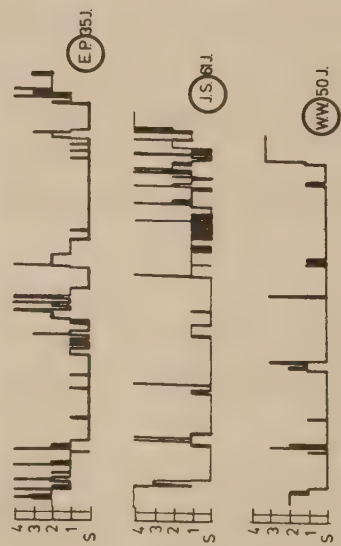
Die visuelle Analyse der Schlafprofile der R zeigt, daß

- diese im allgemeinen kürzer schlafen,
- der Schlaf im gesamten Schlafverlauf durch Wachstadien fragmentiert ist und
- häufiger mit dem Auftreten oberflächlicher Schlafstadien, also dem Fehlen von Tiefschlafstadien zu rechnen ist (siehe Abb. 17).

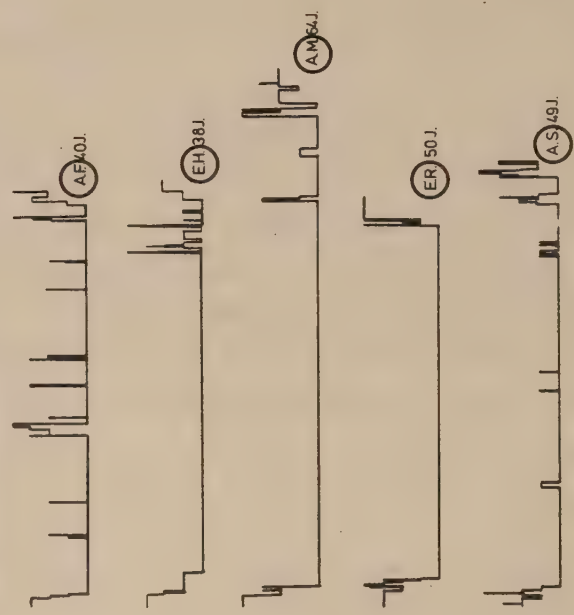
SERIELLER SCHLAFENTZUG (SE) ALS NICHT-PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG DEPRESSIVER PSYCHOSEN

BEZIEHUNG ZWISCHEN WACHPROFILIEN DER AUSGANGSNÄCHTE UND BEHANDLUNGSERFOLG

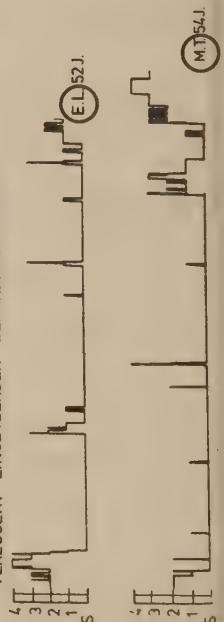
FRÜHZEITIG EINSETZENDER BEHANDLUNGSERFOLG



OHNE BEHANDLUNGSERFOLG



VERZÖGERT EINSETZENDER BEHANDLUNGSERFOLG

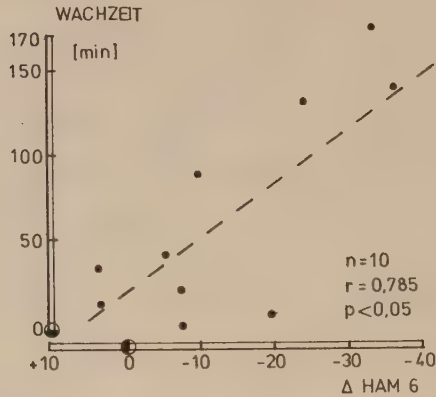


AS 49.J

Am deutlichsten ist dieser Unterschied zwischen Patienten mit einem früh einsetzenden Behandlungserfolg und Patienten, die keinen Behandlungserfolg zeigen. Auffällig ist auch, daß bei den R die Normalisierung des Schlafprofils im Verlauf der Schlafentzugsserie in Bezug zur psychopathologischen Besserung steht, während im Follow-up bei weiterer psychopathologischer Besserung wieder eine zunehmende Störung des Schlafprofils zu beobachten ist.

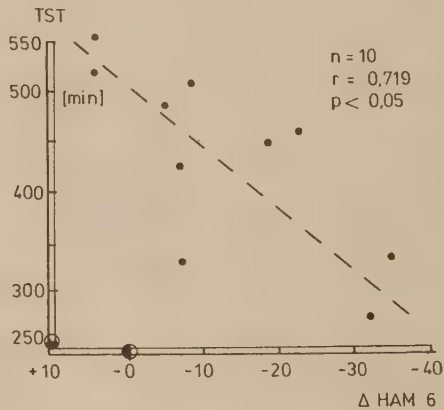
Bei den NR bleibt das Schlafprofil in einem allerdings wesentlich kürzerem Follow-up vergleichsweise unauffällig.

Die Originalabbildung der Wachzeiten in der Ausgangsnacht (Abb. 17) bietet eine wichtige Information, die aus der EEG-Verlaufsanalyse, der Varianzanalyse der Cluster und der Korrelation von Wachstadien zur Abnahme des HAMILTON-Scores (Δ -Wert im Untersuchungsverlauf) nicht hervorgeht, nämlich die recht regelmäßigen Unterbrechungen des Schlafs durch Aufwachstadien bei den Patienten mit früh einsetzendem Behandlungserfolg. Hierbei erscheint im 90 min-Bereich Stadium "Wach" anstelle von Stadium "REM", wie auch im ersten Drittel der Nacht, in welchem üblicherweise die Erweckbarkeit aus dem Stadium "REM" stark vermindert ist (166).



Korrelationsrechnung:

WACHZEIT der Ausgangsnacht und
ABNAHME in Hamilton-Score
im Behandlungsverlauf



Korrelationsrechnung:

TOTALE SCHLAFZEIT der Ausgangsnacht und
ABNAHME in Hamilton-Score
im Behandlungsverlauf

Die R zeigen vor dem 1.SE, also in der Ausgangsnacht, signifikant mehr Stadium "Wach" als die NR. Der Unterschied beträgt im Mittel 93 min gegenüber 30 min ($p < 0,05$), (siehe Tab. 11, 12 und Abb. 15). Die Korrelation der Wachzeit mit der Verringerung des HAMILTON-Scores 2 Tage nach dem 6.SE (siehe Abb. 18) liegt bei $r = 0,785$ und ist ebenfalls auf dem 0,5%-Niveau signifikant.

In der R-Gruppe vermindert sich die Wachzeit von initial 93 min auf 49 min nach dem 6.SE und schließlich im Follow-up weiter auf 39 min.

Eine gewisse Konvergenz ist bei den NR erkennbar durch Verringerung der Wachzeit von initial 30 min auf 27 min im (verkürzten) Follow-up, d.h. der Unterschied der Wachzeit im Follow-up zwischen beiden Gruppen ist unbedeutend.

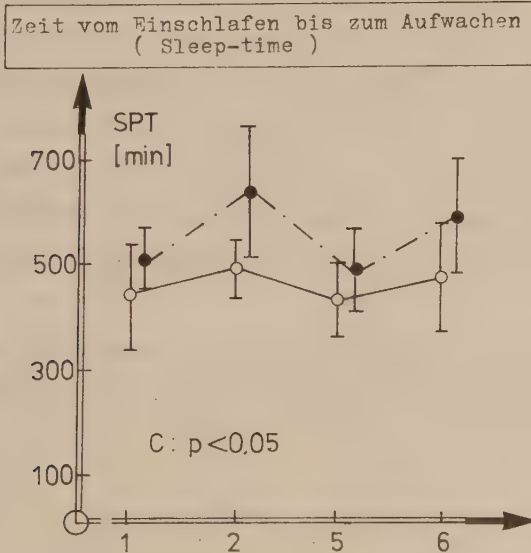
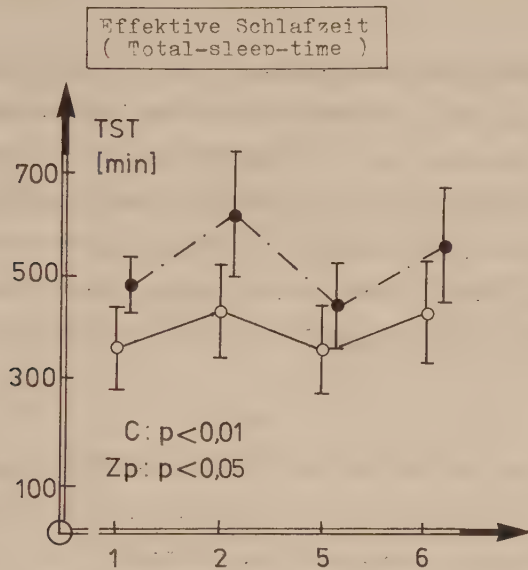
Die R reagieren auf den Follow-up-SE mit einer unerwarteten erneuten Zunahme der Wachzeit auf 51 min, was allerdings nicht als signifikant angesehen werden kann.

Die TST in der R-Gruppe ist signifikant kürzer als in der NR-Gruppe ($p < 0,05$): Schlafentzugsversager schliefen im Mittel vor Untersuchungsbeginn 122 min länger. Auch die Korrelation zwischen TST der Ausgangsnacht und der Abnahme im HAMILTON-Score zwei Tage nach Behandlungsende (Abb. 19) ist mit $p < 0,05$ signifikant: Die Schlafzeiten der Patienten mit kurzer initialer Schlafzeit nehmen am stärksten im HAMILTON-Score über den gesamten Behandlungsverlauf ab.

Die SE-bedingte vermehrte Schlafzeit ist über alle Zeitpunkte in der ohnehin länger schlafenden NR-Gruppe viel ausgeprägter. Signifikant in dieser Gruppe ist die erneute Abnahme der TST von 553 min auf 472 min nach dem 6.SE zum Follow-up.

Nach der Varianzanalyse sind bezüglich der TST die beiden Cluster R/NR sowie die Zeitpunkte vor und nach 1. und 6.SE signifikant voneinander verschieden (Abb. 20 und Tab. 13, 14): Die NR haben im Mittel über den gesamten Behandlungsverlauf 130 min mehr TST als die R. Während die TST bei den NR von 484 min vor dem 1.SE auf 623 min nach dem 1.SE ansteigt, nimmt sie bei den R von 361 min auf 434 min zu, die Gesamtstichprobe im Mittel von 416 min auf 518 min. Die First-night-Responder steigern die TST sogar von 380 min auf 530 min (hier nicht dargestellt). Zum einen ist hierbei, wie bereits angemerkt, der Gruppenunterschied signifikant, zum anderen liegt die TST nach dem SE signifikant höher als zuvor. Am allgemeinen Behandlungsende (Zp 5 und Zp 6) ist dasselbe Phänomen beobachtbar, die Absolutwerte liegen jeweils nur geringfügig unter denen vom Behandlungsbeginn (siehe Tab. 13).

Flankierend hierzu sei auf das Ergebnis der Varianzanalyse bezüglich der Variablen SPT (- Sleep period time, das ist die Zeit vom Einschlafen bis zum Aufwachen mit intermittierenden Wachzeiten -) hingewiesen (Abb. 21):



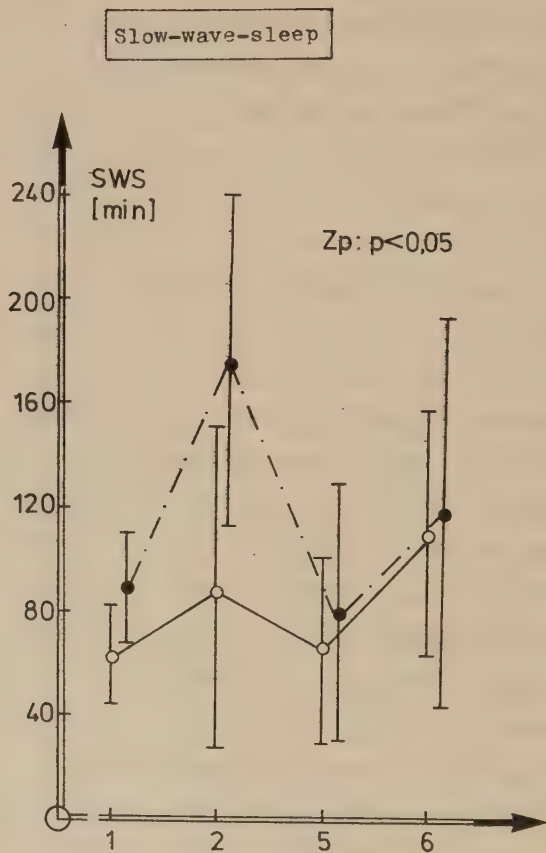
Die Clusterunterschiede zwischen R und NR sind mit $p < 0,05$ signifikant, wobei die NR im Mittel mit 556 min um 91 min mehr SPT aufweisen als die R mit 465 min. Zwar zeigt sich auch hier wieder die Zunahme der SPT jeweils nach den Schlafentzügen, doch sind die Zeitpunktsunterschiede hier nicht signifikant. Auch diese Ergebnisse bestätigen tendenziell die visuelle Wachanalyse und die Korrelationsrechnung HAM/TST.

Auch bei der Analyse des SWS (Slow wave sleep, das sind die Tiefschlafstadien 3 und 4 zusammengefaßt) und des Stadium 4 zeigt sich jeweils nach den Schlafentzügen eine deutlichere Zunahme dieser Schlafparameter in der ohnehin "schlafnormaleren" NR-Gruppe, doch sind diese Anstiege wegen zu großer Streuung innerhalb der Gruppe nicht signifikant. Es unterscheiden sich aber die NR vor und nach dem 1.SE bezüglich des Stadium 4 von der R (nämlich jeweils mit $p < 0,05$): Während die NR vor dem 1.SE 32 min im Stadium 4 aufweisen, liegen die R mit 6 min deutlich niedriger, und zwar analog nach dem 1.SE mit 93 min bei den NR und 18 min bei den R. Wie bereits ausgeführt, unterscheidet sich die Gesamtpopulation bezüglich dieser beiden Zeitpunkte.

Eine numerisch deutliche Zunahme im SWS in der R-Gruppe nach dem Follow-up-SE fällt auf, ist aber statistisch nicht signifikant.

Die Varianzanalyse ergibt einen signifikanten Haupteffekt über die Zeitpunkte bezüglich der SWS (Abb. 22 und Tab. 22): Sowohl die NR als auch die R haben nach dem 1. SE als auch nach dem 6. SE signifikant mehr SWS als an den jeweiligen Vortagen ($p < 0,05$). Nach dem 1. SE nimmt der SWS bei den R von 63 min auf 88 min zu, bei den NR von 89 min auf 176 min, im Mittel von 75 min auf 127 min. Nach dem 6. SE erfolgt bei den R eine Zunahme von 66 min auf 110 min, bei den NR von 79 min auf 119 min, im Mittel von 72 min auf 114 min. Auch hier scheint eine "Konvergenz" im Verhalten von R und NR erkennbar.

Die Analyse des REM-Schlafs zeigt einen bedeutend niedrigeren REM-Anteil in der R-Gruppe gegenüber der NR-Gruppe, die auch hier weit eher den Verhältnissen des Normalschlafs entspricht. So beträgt der REM-Anteil der R-Gruppe in der Ausgangsnacht nur 14 %, während der REM-Anteil der NR bei 21 % liegt. Der Unterschied wird nach der 1. SE-Nacht noch deutlicher, die NR haben 82 min mehr REM-Schlaf als die R. Diese Zunahme ist bei den NR auf dem 0,5%-Niveau signifikant. Im Follow-up zeigen beide Gruppen ebenso wie in der Ausgangsnacht vor dem letzten SE einen wesentlich geringeren REM-Anteil gegenüber der Erholungsnacht nach dem 6. SE (- und auch nach dem 1. SE -). Der REM-Anteil bei den R liegt aber im Follow-up bei 21 %, bei den NR bei 25 %, ist also in beiden Gruppen über die Anteile im Schlaf vor Behandlungsbeginn hinaus normalisiert.



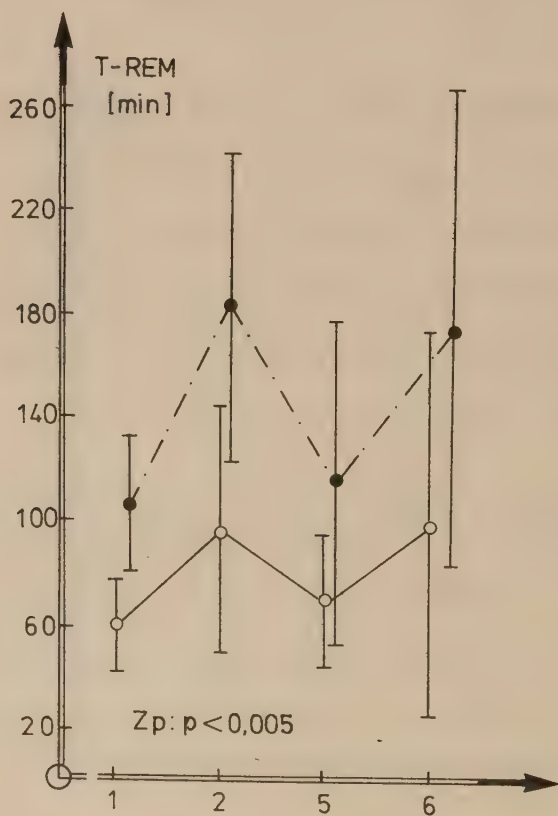
Auffällig ist die Beobachtung, daß bei 3 von 4 Patienten der Follow-up-SE keinen REM-Rebound zur Folge hat. Der REM-Anteil erreicht mit 15 % praktisch wieder die Verhältnisse der Ausgangsnacht. Hier wäre eine weitere Verlaufsanalyse besonders interessant.

Die Varianzanalyse bestätigt die o.g. Ergebnisse (Abb. 23 und Tab. 13, 14): Zu jedem Zeitpunkt zeigen die NR mehr REM-Schlaf als die R, doch erreichen diese Unterschiede nicht eine statistische Signifikanz. Entscheidend ist jedoch in diesem Zusammenhang das gleichsinnige Verhalten beider Populationen in ihrer Zunahme an REM-Schlaf jeweils unmittelbar nach den Schlafentzügen; die Zeitpunkte sind signifikant voneinander unterschieden ($p < 0,005$).

Die Zunahme an REM-Schlaf bei den R erfolgt nach dem 1.SE von 60 min auf 98 min, bei den NR von 105 min auf 183 min, im Mittel beider Gruppen von 80 min auf 136 min. Am Behandlungsende zeigt sich dasselbe Phänomen: Die R haben in der Nacht vor dem 6.SE 67 min REM-Schlaf, der auf 99 min zunimmt; der REM-Schlaf bei den NR nimmt von 113 min auf 172 min zu, im Durchschnitt steigt er von 88 min auf 131 min an.

Diese Effekte zeigen sich auch in analoger Weise bei der Analyse der prozentualen REM-Zeit.

Stadium der "schnellen Augenbewegungen"

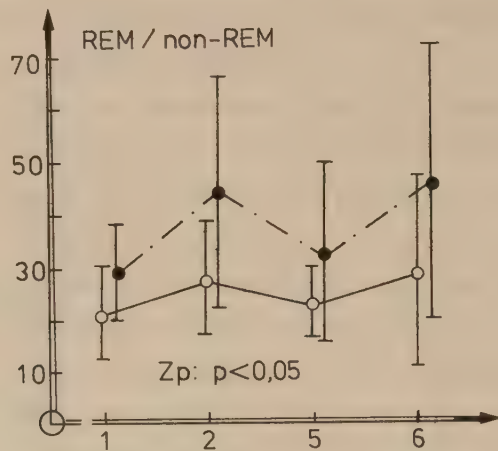


Ergänzend sei das Ergebnis der Varianzanalyse bezüglich des REM-Non-Rem-Verhältnisses (= Verhältnis des REM-Schlafs zu den übrigen Schlafstadien 1 bis 4) dargestellt (Abb. 24 und Tab. 13, 14): Wie die NR in SPT, TST und REM-Zeit die R übertrafen, liegen sie auch im Verhältnis von Stadium "REM" zu den übrigen Schlafstadien höher als die R, d.h. der REM-Schlaf hat bei dieser Gruppe am Gesamtschlaf höhere Anteile als bei den R, doch sind die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Wichtiger in diesem Zusammenhang ist, daß die Verhältniszahlen in beiden Populationen unter SE-Einfluß ansteigen. Diese Zeitpunktsunterschiede sind signifikant ($p < 0,05$). Das bedeutet, daß unter SE-Einfluß eine anteilsmäßige Zunahme des REM-Schlafs am Gesamtschlaf eintritt.

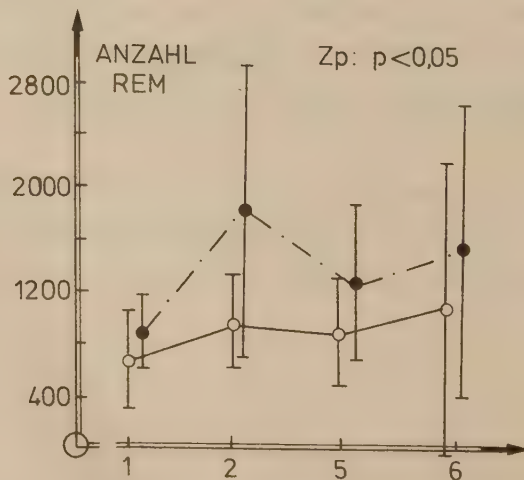
Der REM-Zyklus (- das ist die Zeit vom Beginn der einen REM-Phase bis zum Beginn der nächsten -) ist in der R-Gruppe von vorneherein etwas länger als in der NR-Gruppe, verkürzt sich aber im Untersuchungsverlauf von 115 min auf 87 min, während er bei den NR mit 114 min bzw. 112 min praktisch unverändert bleibt. In der Varianzanalyse ergeben sich hier keine bedeutsamen Haupteffekte.

Mit diesem Verfahren konnte jedoch eine Zunahme hinsichtlich der Anzahl der REMs (= "schnelle Augenbewegungen" pro Gesamt-REM-Zeit) sowohl bei den R als auch bei den NR für die

Verhältnis von REM- zu non-REM-Schlaf



Anzahl der "schnellen Augenbewegungen"



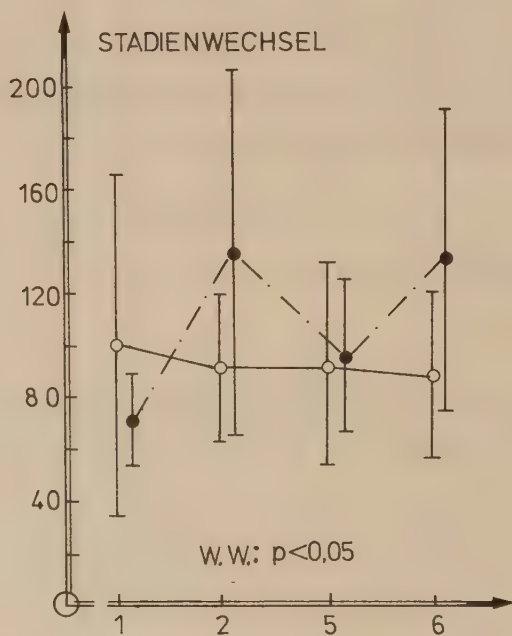
Zeitpunkte vor und nach dem 1. und 6.SE demonstriert werden (Abb. 25 und Tab. 13, 14): Die Zunahme der REMs bei den R von 661 vor dem 1.SE auf 950 danach und bei den NR von 903 auf 1 846, im Mittel von 769 auf 1 348, ist mit $p < 0,05$ statistisch signifikant. Dasselbe Phänomen ist auch durch den 6.SE zu verzeichnen: Die R steigern die REMs von 885 auf 1 093, die NR von 1 316 auf 1 587, der Mittelwert beider Gruppen nimmt von 1 077 auf 1 313 zu.

Eine Analyse der REM-Dichte nach R und NR erwies sich als wenig sinnvoll. Eine signifikante Korrelation von REM-Parametern untereinander ergab sich nicht.

Ein interessantes Phänomen deckte die Varianzanalyse bezüglich der Gesamtzahl der Stadienwechsel einer Nacht auf (Abb. 26 und Tab. 13, 14):

Hierbei sind nicht die Gruppen- oder Zeitpunktsunterschiede das Wesentliche, sondern das signifikant gegenläufige Verhalten der Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten: Während bei den R die Anzahl der Stadienwechsel, ausgehend von 103 vor dem 1.SE auf 93 n a c h dem 1.SE abnimmt, findet bei den NR das Gegenteil, nämlich eine Zunahme statt, und zwar von 71 auf 137. Dasselbe Phänomen ist auch am Behandlungs-ende nachweisbar: Durch den 6.SE wird bei den R die Anzahl der Stadienwechsel von 92 auf 89 vermindert, bei den NR hingegen findet wieder eine Zunahme statt, nämlich von 94 auf 132.

Gesamtstadienwechsel



Zwischen anderen EEG-Parametern sowie zwischen EEG-Parametern einerseits und biochemischen oder physiologischen Meßgrößen andererseits (- u.a. auch hinsichtlich dem Körpergewicht, nach R und NR getrennt -) ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

3.3.3 PHYSIOLOGIE- UND BIOCHEMIEDATEN IM GESAMTVERLAUF

Der vollständigkeit halber sollen kurz die Befunde der Physiologie- und Biochemieanalyse referiert werden, die in einer anderen Arbeit ausführlich dargestellt wurden (149):

1. Temperatur

Schon zu Beginn der Behandlung haben die R eine niedrigere Körpertemperatur als die NR mit $36,72^{\circ}\text{C}$ gegenüber $37,02^{\circ}\text{C}$ (n.s.). Nach dem 1.SE waren die Temperaturdifferenzen beider Gruppen am größten: Sie lag bei den R, noch weiter abgesunken, bei $36,46^{\circ}\text{C}$ und bei den NR, geringfügig angestiegen, bei $37,21^{\circ}\text{C}$. Die Temperaturtageskurve beider Gruppen zeigte zu diesem Zeitpunkt eine Doppelgipfligkeit mit Maxima bei 10 Uhr und 22 Uhr bei den R sowie bei 16 Uhr und 22 Uhr bei den NR, somit beide Male eine ultradiane 12-Stunden-Rhythmizität.

Die Temperaturamplitude beider Gruppen vergrößerte sich unter Einfluß des 3.SE und nahm durch den 6.SE noch weiter zu. Nach Behandlungsende zeigte sich eine Normali-

sierung des Temperaturprofils: Tagesminima am frühen Morgen, Tagesmaxima am Nachmittag, insgesamt eine 24-Stunden-Periodik.

Die höhere Körpertemperatur der NR und der Temperaturabfall beider Gruppen durch den Einfluß des seriellen SE konnten varianzanalytisch untermauert werden (jeweils $p < 0,05$). Im Langzeitverlauf unterschieden sich NR und R in ihrer spezifischen Antwort auf seriellen SE nicht.

2. Kreislaufparameter

Die Ruhepuls- und Blutdruckwerte beider Populationen lagen zu jedem Zeitpunkt erwartungsgemäß im Normbereich.

Zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende konnte ein signifikanter Pulsabfall der Gesamtpopulation ($p < 0,022$) von 82,5/min auf 78,5/min herausgearbeitet werden. R und NR selbst zeigten im Pulsverhalten keine deutlichen Unterschiede.

Bezüglich der Blutdruckwerte lagen die R im systolischen Wert über und im diastolischen Wert unter den NR, so daß sich in der Blutdruckdifferenz ein signifikanter Gruppenunterschied ergab ($p < 0,011$).

3. Biochemische Parameter

Die Plasma-Cortisolausschüttung nach dem 1.SE war bei den First-night-Non-Respondern signifikant höher als bei den First-night-Respondern. Nach dem 6.SE war dieser Effekt nicht mehr erkennbar. Keine signifikanten Unterschiede zwischen R und NR bestanden in den 8 Uhr- und 17 Uhr-Werten. Die positive Korrelation über alle Zeitpunkte zwischen der Cortisolausscheidung am Morgen nach dem 1.SE und der HAMILTON-Score war signifikant.

Die Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin lagen im Plasma im Mittel über den Werten, die im gleichen Labor bei Kontrollgruppen gemessen wurden. Die periphere adrenerge Reaktion auf experimentellen Streß war v.a. bei R1 im Gegensatz zu NR1 auffallend ausgeprägt.

Insgesamt ergab sich vorerst aber kein erkennbarer Bezug zu den eigentlichen Langzeiteffekten der wiederholten SE-Behandlung. Die geringe Stichprobenzahl berechtigte nicht zu einer statistisch untermauerten Hypothesenbildung.

3.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

A) 1. Sechsfacher, seriell angewandter Schlafentzug wirkt:

- a) bei allen Patienten dieser Studie bis auf einen zu irgendeinem Zeitpunkt inform einer deutlichen Stimmungsaufhellung,
 - b) bei allen Patienten dieser Studie inform einer Verminderung der Suizidalität, der gehemmt-depressiven und apathischen Symptomatik sowie der vegetativen Beschwerden und der subjektiven Schlafstörung,
 - c) bei 50 % der Patienten dieser Studie dauerhaft, so daß diese Patienten im Anschluß an die SE-Behandlung entlassen werden konnten.
2. Initial gebesserte Patienten müssen nicht dauerhaft gebessert bleiben, wohingegen initial ungebesserte Patienten durch die Schlafentzugskur noch zu einem anhaltenden Therapieerfolg gelangen können.
3. Initiale Besserung steht im Bezug zur Verkürzung des REM-Zyklus, einer erhöhten Cortisolsekretion und zu erhöhten und streßreagiblen Catecholaminen im experimentellen Streß.

4. Die dauerhafte Besserung zeigt einen Bezug zum Profil einer unspezifischen Schlafstörung (Insomniaprofil: verkürzte totale Schlafzeit, Vorherrschen oberflächlicher Stadien, Verminderung von Tiefschlafstadien, häufige intermittierende Wachzeiten), am ausgeprägtesten vor Behandlungsbeginn und vermindert, aber immer noch deutlich im Follow-up. Eine psychopathologiebezogene Normalisierung des Schlafes zeigt sich lediglich und v.a. zu Beginn der SE-Serie.

B) Ein sicherer Bezug des Therapieerfolgs des seriellen Schlafentzugs zur REM-Latenz vor und während der Behandlung ergibt sich nicht.

Ebensowenig ist ein Bezug zur REM-Zeit bei Respondern erkennbar, wenn man von einem fehlenden REM-Rebound im Follow-up bei einigen Respondern absieht.

Es ergibt sich im weiteren kein sicherer Bezug zur Aktivierbarkeit von Noradrenalin. Die NR aktivieren Noradrenalin nach Behandlungsende besser als die R und besser als vor Untersuchungsbeginn. Ein sicherer Bezug der dauerhaften Besserung zu Parametern der Rhythmik läßt sich nicht nachweisen.

Der REM-Zyklus zeigt sich also langfristig unverändert, die pathologischen circadianen Temperaturverläufe normalisieren sich unspezifisch, ebenso wie die circadianen Cortisolverläufe.

4. D I S K U S S I O N

Aus den dargestellten Beobachtungen und Ergebnissen werden folgende hypothetische Schlußfolgerungen gezogen:

1. 1. Bei den monopolar-depressiven Erkrankungen kann der komplexe biochemisch-neurophysiologische Regulationsmechanismus des Schlafes erleichtert störbar sein. Im Fall einer ausgeprägten Schlafstörung im Verlauf der Depression besteht offenbar auch ein grundsätzlich "insomnia"-ähnliches Schlafprofil im gesunden Zustand. Dies entspricht den Ergebnissen von MENDELS und CHEPNER (96).

Dies kann syndromgenetisch sowohl biologisch als auch psychologisch mitbegründet sein und phänomenologisch bzw. psychophysiologisch als "high-arousal-condition" charakterisiert sein.

1. 2. Bei einem weiteren Teil der monopolar-depressiven Erkrankungen sind die Regulationsmechanismen des Schlafes nicht mitbetroffen, also offenbar nur wenig störbar.

2. Das interessanteste und offenbar wesentlichste Merkmal der depressiven Patienten, die sich durch seriellen SE besser lassen, ist die Störbarkeit des Schlafes: am ausgeprägtesten vor Behandlungsbeginn, abnehmend in einer gewissen Konvergenz zum Therapieerfolg während der SE-Serie, und wieder deutlich zunehmend bei einem ca. 10 Tage nach dem eigentlichen Behandlungsende durchgeführten Follow-up, hat in sehr deutlich gebessertem und stabilisiertem psychopathologischen Zustand.

Ähnliche kasuistische Beobachtungen sind unlängst auch von einer anderen Arbeitsgruppe mitgeteilt worden (143).

3. Bei jenem Teil der depressiven Patienten, bei dem die Regulationsvorgänge des Schlafes offenbar stabil sind (also möglicherweise durch eine depressive Psychose nicht "störbar"), wird offenbar auch durch SE keine irgendwie geartete wesentliche Änderung im Bereich der biochemischen oder neurophysiologischen Regulation des Schlafes induziert, zumindestens nicht in dem Ausmaß, in dem das bei schlafgestörten Patienten anzunehmen ist.

Das würde bedeuten, daß eine gewisse minimale Auslenkbarkeit des Systems durch einen Faktor wie dem SE erforderlich ist, um hier eine therapeutische Triggerfunktion auf das Symptom "Depression" entwickeln zu können. Schlafstörung und Depression ändern sich für eine begrenzte Zeitdauer gleichlaufend, wenn sich nach SE ein antidepressiver Effekt entwickelt.

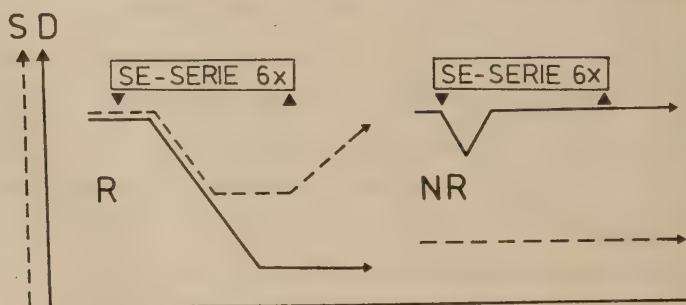
Der Effekt des SE auf die Schlafstörung hat hinsichtlich der Depression aber nur eine zeitlich befristete Mitnehmerfunktion. Beide Systeme entkoppeln sich bereits im Therapieverlauf, deutlicher noch nach Behandlungsende, wenn sich die Depression weiter stabilisiert, die Schlafstörung sich aber bei einigen Patienten wieder dem Ausgangsniveau nähert.

4. Einige der Patienten, deren Schlafregulationen offenbar nur wenig störbar sind, die folglich in diesen Bereichen auch keinen Hinweis auf ein erhöhtes "arousal" bieten, zeigen paradoxerweise ein besonders hohes "arousal", soweit dies durch hohe periphere Basiswerte von Noradrenalin und Adrenalin und eine entsprechende deutliche Reagibilität unter experimentellem Streß operationalisierbar ist.

Solche Patienten, deren zumindest peripheres catecholaminerges System mobilisierbar ist, scheinen sich häufiger nur kurzfristig auf SE zu bessern; ein anhaltender Therapieerfolg war zumindest im Beobachtungszeitraum nicht zu erzielen.

Umgekehrt könnte mit der hohen SE-bedingten Cortisolausschüttung bei kurzfristig nicht zu bessernden Patienten ein Hinweis auf eine mangelnde catecholaminerge Aktivierbarkeit bestehen (66).

Abb. 2



Hypothetisches Schema
zur unterschiedlichen Beziehung
zwischen Depression (D) und Schlafstörung (S)
bei R und NR auf seriellen SE

5. Während die Regulationsvorgänge des Schlafes bei einem Teil der depressiv Erkrankten tatsächlich nicht gestört werden, zeigt sich bei dem überwiegenden Teil aller depressiven Patienten eine Störbarkeit der circadianen Regulation der Körpertemperatur und der Cortisolsekretion.

Diese offenbar prinzipiell leicht störbaren Regulationsmechanismen scheinen, entsprechend dem zuvor Gesagtem, auch durch den Faktor SE prinzipiell leicht beeinflussbar, wobei diesem Faktor auf die Dauer eine offenbar in gewissem Ausmaß normalisierende Funktion zukommt. Es wird hier eine andere Qualität der SE-Wirkung angenommen, als dies bei der SE-Wirkung auf die Merkmale "Schlafstörung" und "Depression" vermutet werden kann.

Die Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der Effekte eines einzigen SE bestätigen die früheren Vermutungen von MATUSSEK (91), die für einen Zusammenhang der Aktivierung des zentralen Noradrenalin-Systems mit der therapeutischen Besserung sprechen.

Therapieerfolg eines einzigen SE setzt also ein suffizientes (=aktivierbares) "NA-System" im ZNS voraus (91). Dieser Wirkmechanismus, über den offenbar nur ein Teil der depressiven Patienten verfügt, ist ähnlich wie die von anderen Beobachtern beschriebene Besserung einer Depression durch Amphetamin und Piribedil (143) offensichtlich zeitlich begrenzt und läßt sich auch durch weitere SE bzw. weitere Gabe von NA- oder Dopaminrezeptorstimulatoren nicht reproduzieren.

Ein dauerhafter Therapieerfolg durch eine "einfache" catecholaminerge Aktivierung scheint demnach nicht ohne weiteres gesichert zu sein.

Ebenso kann der Wirkmechanismus eines Therapieerfolges bei einem Teil der depressiven Patienten durch einen mehrfach wiederholten SE mit hinreichender Sicherheit weder durch eine catecholaminerge Aktivierung noch durch eine Beeinflussung pathologisch gestellter Oszillatoren im Sinne einer Resynchronisation einer krankhaft desynchronisierten endogenen Rhythmik beschrieben werden.

4.1 PSYCHOPATHOLOGIE

Die therapeutische Effizienz der SE-Therapie wird in der Literatur mit durchschnittlich 50 % angegeben (18,19,108,111,114). Dies entsprach auch dem Ergebnis dieser Studie.

Allerdings wurden in vielen vorangegangenen Studien zusätzlich Antidepressiva verabreicht und außerdem die SE-Behandlung nur singulär durchgeführt, wodurch ein direkter Vergleich mit dieser Untersuchung, in der die Patienten ohne begleitende psychopharmakologische Medikation mit mehrfachem, seriell angeordnetem SE behandelt wurden, nicht ohne weiteres möglich ist. Allerdings werden die hier gemachten Aussagen durch die geringe Anzahl der Gesamtstichprobe relativiert.

Über die Tatsache einer therapeutischen Wirksamkeit des SE herrscht grundsätzlich Übereinstimmung, jedoch wird der Effekt häufig als nur passager beschrieben, v.a. in Studien, die sich in ihrer Aussage lediglich auf einen einfachen SE stützen.

Bei Analyse der Ergebnisse der vorliegenden Studie nach dem 1. SE wurden ebenfalls Fälle beobachtet, die rasches Ansprechen auf diesen einen SE zeigen, im weiteren Verlauf jedoch nach Stunden bis Tagen von erneuten Rückfällen in die Depression betroffen wurden. Der letztendliche Ausgang der seriellen SE-Behandlung stand hierzu in keinem Bezug, d.h. die Gruppe der First-night-Responder ist nicht mit der Gruppe der letztendlichen Responder identisch. Andererseits sind, was viel bedeutender erscheint, aber auch Verläufe beobachtet worden, die keine initiale Besserung zeigten, sondern erst durch den wiederholten, seriell angewandten SE zu einem kurativen Erfolg gelangten, d.h. die Non-Responder auf die ersten Schlafentzüge müssen nicht zu den letztendlichen Non-Respondern zählen. Auch LARSEN (87), der bei 26 Patienten den SE bis zu 9 mal durchführte, betonte ausdrücklich, daß die SE-Kur nicht nach initialen Mißerfolgen abgebrochen werden sollte. PFLUG (114), der den seriellen SE (bis zu 7 mal) an 60 Patienten anwandte, konnte zeigen, daß die Phase entscheidend dadurch verkürzt werden kann, je früher in der Phase mit der SE-Prozedur begonnen wird.

Wurde in einigen Studien (18,42,91,123) durch spezielle Betrachtung physiologischer, psychopathologischer und biochemischer Parameter unter Anwendung nur eines SE versucht, u.a. Prädiktorfunktionen für das Ansprechen auf SE herauszuarbeiten, so muß bei diesen Untersuchungen nach den hier vorliegenden Ergebnissen darauf hingewiesen werden, daß sie nur "one-night-SD"-Effekte erfassen.

Bei der Dichotomisierung in R und NR ist zu bedenken, ob nicht unter den Respondern Spontanremittenten waren. Ein Argument, das diese Vermutung stützt, könnte die etwas längere Erkrankungsdauer der R gegenüber den NR darstellen. Allerdings ist der Unterschied mit 6,8 Wochen Phasendauer bei den R und 5,9 Wochen bei den NR sehr gering und nicht signifikant.

In den 6 bis 14 Tage dauernden Vorbeobachtungen konnte sowohl die organische Abklärung erfolgen, als auch die ersten Spontanbesserungen, wie sie nach Klinikaufnahme unter Placebogabe üblich sind, abgewartet werden. In dieser Zeit konnte festgestellt werden, daß bei allen Patienten der Ausprägungsgrad der Depression relativ (d.h. im Vergleich zur SE-Periode) stabil war und nur wenige Schwankungen aufwies. Bei Patienten mit drastischen Änderungen in der Psychopathologie nach Beginn der SE-Serie darf deshalb ein spezieller Therapieeffekt als wahrscheinlicher angenommen werden, als eine zufällig eingetretene Besserung gerade zum Zeitpunkt nach einer SE-Nacht, obgleich die Therapieforschung der endogenen Depression diese Möglichkeit einer zufälligen Besserung niemals ganz ausschließen kann.

Ernsthafter ist eine Spontanremission bei sog. Late-Respondern zu diskutieren. Diese Möglichkeit kann hier mit weniger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, zumal in zahlreichen kontrollierten psychopharmakologischen Studien eine Besserungsrate zwischen 40 - 60 % unter Placebo beobachtet wurde (46).

Allerdings muß doch betont werden, daß zahlreiche biologische Merkmale der Late-Responder tendenziell mit denen von langfristig gebesserten Respondern übereinstimmten und sich gegen die Non-Responder abhoben.

Ob depressive Patienten in einem Stadium der Depression, in dem sie "bereit" sind, gesund zu werden, andere biologische Parameter aufweisen, als in einem (z.B. frühen) Stadium, in dem mit einer raschen Genesung erfahrungsgemäß nicht zu rechnen ist (Ausnahme: ECT), sollte in einer weiteren systematischen Studie unter den hier erörterten Gesichtspunkten geprüft werden, obwohl diese Hypothese weniger für wahrscheinlich gehalten wird. Es wird festgestellt, daß sich durchaus einige biologische Daten in diesem Sinne interpretieren ließen (149).

Immerhin würde es lohnen, unter den o.g. Aspekten eine psychopharmakologische Untersuchung zur Wirksamkeit eines Antidepressivums durchzuführen, in der hier ebenfalls nach "guten" und "schlechten" Schläfern unterteilt wird. Besonders interessant wäre unter diesen Kriterien die Prüfung von Pharmaka, die durch einen vorherrschenden klar definierten Wirkmechanismus (z.B. postsynaptisch adrenerg bzw. serotonerg), wie dies in anderem Zusammenhang ja bereits vorgeschlagen wurde, charakterisiert sind. Hier wurde spekuliert, ob

- rasche SE-Response besser mit dem serotonergen Clomipramin unter Annahme eines ungestörten NA-Metabolismus
- und entsprechend verzögerte Responder mit dem "adrenergen" Maproptilin unter Annahme eines gestörten NA-Metabolismus zu behandeln wären. Die Spekulation wurde nicht auf SE-Non-Responder ausgedehnt (157).

4.2 EEG-EINZELERGEBNISSE

4.2.1 Wachstadien

(am Tage und während des Schlafes):

Die Analyse der Wachstadien und deren Scoring erfolgte in Anlehnung an SIMON et al. (135) in einer speziellen Operationalisierung (115), in der Hoffnung, hier eine gewisse Rhythmisiertheit erkennen zu können,

1. in bezug auf eine circadiane Schwankung der motorischen Aktivität (75),
2. um eventuell eine 90 min-Rhythmik am Tage reproduzieren zu können (44, 142).

In einzelnen Langzeitaufzeichnungen (Pat. 10) war bereits visuell erkennbar, daß eine Zunahme der allgemeinen motorischen Aktivität nach SE erfolgen konnte, ohne daß eine Stimmungsänderung nachzuweisen war.

Eine Dissoziation zwischen Antrieb und Stimmung im Verlauf einer Behandlung der endogenen Depression ist besonders im Zusammenhang mit vorwiegend antriebssteigernden Antidepressiva (MAO-Hemmer, Pertofran) beobachtet worden (11).

Die Untersuchung der motorischen Aktivität an Hand der Aktivitätsuhren und der EEG-Artefaktanalyse wurde durch zwei Tatsachen relativiert:

1. Die Artefaktanalyse erschien bei der verwendeten Telemetrieanlage nur bis zu einem gewissen räumlichen Abstand zum Empfangsgerät zuverlässig. Wurde dieser Abstand überschritten, was innerhalb des Bewegungsbereiches der Patienten möglich war, könnten u.U. technisch bedingt vermehrt Artefakte aufgezeichnet worden sein.
2. Die Daten der Aktivitätsuhren korrelierten nicht mit denen der EEG-Artefaktanalyse, was sich erst im Untersuchungsverlauf herausstellte. Die Armbewegungen beim Stricken beispielsweise zeichneten mit der Uhr eine motorische Aktivität wie beim Umhergehen auf.

Die Validität beider Meßmethoden erschien insgesamt begrenzt, wobei ein wesentliches Problem wohl auch in einer exakt operationalisierten Definition der motorischen Aktivität überhaupt liegen könnte. Die vielfachen Untersuchungen zur circadianen Rhythmik, die v.a. auf der motorischen Antriebsvariablen basieren (35, 83), müssen unter solchen Gesichtspunkten möglicherweise überdacht werden.

Im Zusammenhang mit den o.g. technischen Voraussetzungen und Einschränkungen war in der vorliegenden Untersuchung ein 90 min-Rhythmus der motorischen Aktivität nicht eindeutig erkennbar.

Flankierend zur Analyse der Wachstadien sei auf die EEG-Frequenzanalyse hingewiesen, bei der theoretisch der Vigilanzparameter überhaupt erfaßt werden kann (78):

Nach dem 1. SE fand sich eine Zunahme der Leistungsspektren der langsamen Aktivität in beiden Gruppen (NR/R), was auf eine Vigilanzminderung hindeuten könnte (104). Nach dem 6. SE fand sich eine Zunahme der Leistungsspektren in allen Frequenzbereichen, d.h. alle Powerspektren nahmen bei R und NR zu. Eine Interpretation ist aufgrund der Unsicherheit in der Bewertung der Leistungsspektren überhaupt erschwert, d.h. während das Auftreten vermehrter langsamer Wellen nach Schlaflosigkeit erwartet werden kann, ist die Zunahme von Leistung im Alpha- und Betafrequenzbereich nur sehr spekulativ interpretierbar. Diese Resultate wurden deshalb im Ergebnisteil nicht ausführlich behandelt.

Möglicherweise ist dieser Befund im Zusammenhang mit der Beobachtung zu deuten, daß v.a. Benzodiazepine und Hypnotika (GABA-, Benzodiazepin-, Acetylcholinrezeptoren) eine Zunahme von Betafrequenzen bewirken (126), während Neuroleptika (Dopamin-, Noradrenalinrezeptoren) im Verlauf von Wochen zu einer Leistungszunahme im Alpha-Theta-Bereich führen (161).

Das häufige Auftreten von Wachstadien im Schlaf älterer Probanden (156), vor allem aber depressiver Patienten jeden Alters, wird auch von anderen Autoren beobachtet (32, 47, 90, 93).

Das häufige Aufwachen bei R könnte im Bezug zu Hinweisen auf ein erhöhtes Arousal in der experimentellen Streß-Untersuchung stehen. In diesem Zusammenhang können auch Befunde von ZUNG (166) interpretiert werden, der bei Depressiven erniedrigte Weckschwellen auf akustische Reize fand. Allerdings war die adrenerge Streßreaktion durchgehend nur bei R1, weniger bei R, in relevantem Ausmaß provozierbar.

Die Gruppe der ebenfalls schwer depressiven NR (und NR1) zeigt in diesem Sinne weder zu Untersuchungsbeginn noch bei Untersuchungsende die Zeichen eines erhöhten "Arousals". Erhöhtes "Arousal" ist deshalb nicht als biologischer Hinweis auf eine in Besserung begriffene Depression zu werten, sondern eher als akzidentieller biologischer, möglicherweise auch persönlichkeitsgebundener Faktor anzusehen.

Die Zuordnung biologischer Hinweise auf ein erhöhtes "Arousal" zu klinischen Parametern erschien nicht möglich, da in beiden Gruppen sowohl gehemmte als auch agitierte Depressionsformen vertreten waren. Ein erhöhtes "Arousal" ist auch anamnestisch, etwa durch Befragen nach der Schlafqualität und Ausprägung der Schlafstörung, nicht zu sichern, wobei hier allerdings gerade fremdanamnestischen Angaben ein besonderer Stellenwert zukommen könnte.

Die Schlafqualität wird von den depressiven Patienten selbst subjektiv als schlechter empfunden als dies objektiv dokumentiert werden kann (115). Dieses Verhalten entspricht dem von Insomniapatienten, die ebenfalls angeben schlechter zu schlafen, als dies mit den zur Verfügung stehenden Methoden nachgewiesen werden kann (138).

Die o.g. Unterschiede in den Wachzeiten zwischen beiden Gruppen werden noch deutlicher, wenn man die Wachzeiten von Patienten mit häufigen Einschlafversuchen, die dann aber durchschlafen, eliminiert (Abb. 17, Patient rechts unten).

In diesem einen Fall etwa ergaben sich charakteristische Schwierigkeiten der Beurteilung, die deshalb hier genauer ausgeführt werden: Die Patientin schlief ca. 10 min lang oberflächlich, erwachte dann jedoch wieder für längere Zeit, erreichte in einem weiteren Einschlafversuch das Tiefschlafstadium 4, erwachte nur noch einmal kurzfristig vor einem im weiteren ungestörten Schlafverlauf. Aus Gründen der Auswertkriterien und der Vollständigkeit wurden diese initialen kurzen Schlafzeiten mit dem übrigen, ungestörten Schlaf verrechnet, was aber in diesem Fall zu einem veränderten Gesamtbild führt.

Die Wachzeiten während des Schlafes sind im weiteren noch dadurch auffällig, daß sie bisweilen anstelle von Stadium REM im ersten Drittel der Nacht auftreten. Dies steht im Gegensatz zur klassischen Auffassung des REM-Schlafes, wonach die Weckschwelle während der ersten REM-Phasen eher hoch ist (166), und könnte mit einer Phasenverschiebung anderer oszillierender Parameter zusammenhängen:

Das Auftreten einer Phasenverschiebung ("phase-shift") an sich äußert sich im Auftreten späterer REM-Stadien zu früheren Zeitpunkten, z.B. durch ein vorverlegtes Temperaturminimum im Laufe der Nacht (165), und wird durch die bekannten Befunde unterstrichen, wonach REM bei depressiven Patienten früher auftreten kann (134).

4.2.2 R E M - L a t e n z

Wie auch schon im Ergebnisteil soll dieser Parameter zuerst abgehandelt werden.

Hierbei soll v.a. herausgestellt werden, daß entsprechend neuerer Arbeiten (134, 147) die verkürzte REM-Latenz nicht mehr so eindeutig für die endogene Depression als charakteristisch angesehen werden kann, als dies früher vermutet wurde (85). Pathologische REM-Latenzen werden bei Schichtarbeitern (152, 153) und Personen, die durch transozeanische Flugreisen dem sogenannten "jet-lag" ausgesetzt sind (134), beschrieben.

Bei Analyse der Daten dieser Studie fiel eine große Variabilität bezüglich dieses Parameters nach Verkürzung und Verlängerung auf: Sowohl bei den R als auch bei den NR konnte die REM-Latenz verkürzt als auch verlängert sein. Insgesamt war bei den R eine Tendenz zu längeren REM-Latenzen zu erkennen, was im Sinne von KUPFER (85) einer beginnenden Remission entspräche. Dazu jedoch steht im Widerspruch, daß bei den R, v.a.

im Follow-up, auch wieder verkürzte REM-Latenzen in Koinzidenz mit einer weiteren psychopathologischen Besserung auftraten.

Üblicherweise wird ein erhöhtes REM-Schlafbedürfnis nach SE durch den sich hieraus ergebenden REM-Schlafentzug beobachtet (144). Die entsprechenden Ergebnisse des selektiven REM-Entzuges bestätigen dessen Bedeutung für den REM-Rebound (144). Auch nach Absetzen von REM-Schlaf unterdrückender Pharmaka (Alkohol, Hypnotika, Psychostimulantien, Antidepressiva) wird der REM-Rebound beobachtet (97).

Dieses erhöhte REM-Schlafbedürfnis äußert sich in der Folge in einer Zunahme der REM-Dichte und der Dauer des REM-Schlafes sowie möglicherweise eben auch in einer Verkürzung der REM-Latenz (53, 80, 85).

Da die gleichen Phänomene auch bei der endogenen Depression beobachtet werden können, wurde auf eine der endogenen Depression zugrunde liegende REM-Schlafdeprivation mit konsekutivem "intrinsic REM-pressure" geschlossen (52, 53).

Der Befund einer eher unspezifisch hohen REM-Variabilität könnte unsere Überlegung stützen, daß die R eher durch ein Insomniaschlafprofil als durch ein "Depressionsschlafprofil" gekennzeichnet sind, während gerade die REM-Latenz selbst als Prädiktor für das Ansprechen auf SE weniger geeignet zu sein scheint.

4.2.3 T S T

Die TST (total sleep time) umfaßt alle während des Schlafes einer Nacht auftretenden Schlafstadien, mit Ausnahme intermittierender Wachzeiten, wodurch sie sich von der SPT (sleep period time) unterscheidet.

TST und SPT sind beim jüngeren Gesunden fast identisch (156), beim Depressiven wegen häufigen, in den Schlaf eingestreuten Wachstadien jedoch verschieden.

Die TST nimmt im Alter physiologischerweise ab (34). Auch bei Berücksichtigung altersentsprechender Erwartungswerte wird die TST bei Depressiven überlicherweise als vermindert beschrieben (32,58,84, 93, 106). Allerdings sind auch Verläufe mit "hypersomnischen" Schlafzeiten mitgeteilt worden (53,80, 81, 99), wobei eine Häufigkeit von 2,5 - 8 % angegeben wird (99) und ein Zusammenhang mit bipolaren Depressionsverläufen vermutet wird (31, 53, 81).

Die TST war bei den Patienten der vorliegenden Studie mit durchschnittlich 7 Stunden unerwartet lang, bzw. normal.

Die Gründe dafür sind in verschiedenen Faktoren zu sehen: Patienten wurde in Adaptationsnächten ermöglicht, sich an die Elektrodenbeklebung zu gewöhnen, was sehr rasch geschah, wie ein Vergleich von Adaptations- und Ausgangsnächten zeigen konnte. Im weiteren behielten die Patienten durch den Einsatz

der Telemetrie ihre freie Bewegungsmöglichkeit und konnten somit auch in "ihrem" gewohnten Klinikbett in einem Zimmer mit bereits bekannten und vertrauten Mitpatienten in einer sozial eingewohnten Umgebung schlafen. Diese angstreduzierenden Maßnahmen und die Laborbedingungen wirkten sich wahrscheinlich in Richtung auf einen von außen relativ ungestörten Schlaf aus.

Bei den hier untersuchten Patienten unterschieden sich die R von den NR durch signifikant weniger TST.

Bei Analyse dieses Befundes auf psychologischer Ebene fallen widersprüchliche Interpretationen auf: Bei Normalpersonen wird einerseits den Faktoren "Angst" und "Depressivität" eine Begünstigung des Langschlafes zugeschrieben (55), andererseits wird auch eine ganz gegenteilige Beeinflussung in Richtung auf den Kurzschlaf gefunden (120).

Ein Zusammenhang zwischen der bei den R kürzeren TST und einem bei dieser Gruppe erhöhtem "Arousal" könnte zwar vermutet werden, ergab sich jedoch nicht zwingend aus dem Datenmaterial. Eine Parallele zwischen dem Responderschlafprofil und dem Insomniaschlafprofil bietet sich bei dieser Patientengruppe an.

Im weiteren Zusammenhang mit der TST ist auffällig, daß bei Probanden, die prinzipiell nicht schlafgestört sind, nach einer SE-Nacht alle Schlafstadien einen Rebound erfahren (151), obwohl auch im Tierexperiment das Schlafdefizit nie

ganz eingeholt wird (40). Bei Schlafgestörten hingegen ist in der Erholungsnacht der Ausgleich des Schlafdefizits dagegen noch weit weniger ausgeprägt: Der ausgefallene Schlaf wird noch weniger nachgeholt.

Auch dieser Befund ist bei den R dieser Studie deutlicher als bei den NR, wodurch ein weiteres Kriterium für die Zuordnung der R zu den Insomniaschlafgestörten gegeben ist.

4.2.4 S W S u n d S t a d i u m 4

Prinzipielle Schwierigkeiten der Auswertung von Tiefschlafstadien sind darin begründet, daß diese Schlafstadien "amplitudenoperationalisiert" sind.

Nach dem Ohmschen Gesetz ($U = I \times R$) ergibt sich dadurch eine direkte Abhängigkeit von der Widerstandsgröße: Bei trockener Haut ist der Hautwiderstand groß und dazu proportional entsprechend die Amplituden im EEG; im umgekehrten Fall ergibt sich durch Schweiß ein niedriger Hautwiderstand und niedrigere Amplituden. Somit können theoretisch vegetative Einflüsse die Bewertung nach Stadium 3 und 4 beeinträchtigen und zwar dergestalt, daß durch Schweißbildung auf der Haut zu niedrige Amplituden registriert werden, die dann gemäß dem 75 μ V-Kriterium (121) nicht mehr einer Deltawelle entsprechen. Bei Kenntnis mehrerer Schlafableitungen eines Patienten wurde beim Auftauchen dieses Problems nicht starr nach der 75 μ V-Regel vor-

gegangen, sondern bei eklatant niedrigen Amplituden in einem oder mehreren Kanälen flexibler ausgewertet und nach dem Gesamteindruck der übrigen Schlafableitungen in einem gewissen Umfange extrapoliert.

Ein solches Vorgehen erschien gerechtfertigt, zumal auch andere Autoren von derartigen Schwierigkeiten berichten (40).

Möglicherweise ist hierin auch eine gewisse Überlegenheit der visuellen Auswertung gegenüber den computeroperationalisierten Verfahren zu sehen.

Bei Analyse der Daten von SWS und Stadium 4 fallen gewisse Ähnlichkeiten mit den Ergebnissen hinsichtlich der TST auf: Besonders initial tritt bei den NR eine starke Zunahme der Tiefschlafstadien unter SE-Einfluß ein. Der Effekt remittiert rasch und ist nach dem 6. SE nicht mehr so ausgeprägt, d.h. im Bereich der Tiefschlafstadien ist ein initialer SE-Effekt deutlicher ausgeprägt als unter Einfluß des seriellen SE. Während üblicherweise die Tiefschlafverminderung als fast typisch für die Schlafstörung bei der endogenen Depression herausgestellt wird (32,47,58,80, 84, 93 , 95 ,137), zeigt sich in der vorliegenden Studie, daß dieses Kriterium eher bei den R als bei den NR gefunden wird, woraus bei den R eine essentiellere Schlafstörung abgeleitet werden könnte.

Wie schon andere Autoren als Ursache der Tiefschlafverminderung erhöhte zentrale "Arousal"-Mechanismen verantwortlich machten, soll dieser Befund hier in gleicher Weise interpretiert werden.

Bei den NR trat der Tiefschlaf quantitativ recht normal auf, in der zeitlichen Struktur der Schlafstadienfolge allerdings meist erst nach der ersten REM-Phase. Dies entspräche einer Schlafstörung im Sinne einer gestörten Rhythmizität (86); ein diesbezüglicher Zusammenhang mit erhöhtem "Arousal" liegt weniger nahe.

Im Normalfall wird nach SE in der Erholungsnacht auch ein Rebound-Phänomen des Tiefschlafs erwartet (3).

Dies tritt bei den R, wie am Beispiel des Stadium 4 gezeigt werden konnte, nicht oder zumindest nicht im erwarteten Maße ein.

Wenn der Tiefschlaf gemeinhin als effektivster Schlaf angesehen wird, von dem bekannt ist, daß er v.a. im ersten Drittel der Nacht stattfindet und in dessen Zusammenhang wichtige biologische Restaurationsmechanismen vermutet werden (2), muß man sich fragen, warum sich NR mit vergleichsweise normalen SWS als schlechte Schläfer empfinden. Das subjektive Schlafempfinden, das von der Affektivität offenbar besonders stark beeinflusst ist, hat möglicherweise mit den Erholungsmechanismen im Tiefschlaf keine Verbindung.

Unter sog. "free-running"-Bedingungen, bei denen die Probanden längere Zeit unter völligem Ausschluß exogener "Zeitgeber", wie etwa dem Hell-Dunkel-Wechsel, Uhren, Rundfunk, etc., zu bringen, ist festzustellen, daß die TST abnimmt, der Tiefschlaf aber eher zunimmt, und die zeitliche Folge der Tief-

schlafstadien dabei im wesentlichen konstant bleibt (154). Damit sind die Bedingungen einer freilaufenden endogenen Rhythmik also offenbar weder auf R noch auf NR anwendbar.

Dies würde in Übereinstimmung mit der auch sonst vertretenen Tendenz stehen, daß Parameter einer gestörten endogenen Rhythmik eher nicht im Zusammenhang mit den beobachteten Depressionsphänomenen und der nach dem SE-Erfolg vorgenommenen Untergruppierung zu interpretieren sind. Dennoch kann nicht übersehen werden, daß Parameter einer ungewöhnlichen oder gestörten Rhythmik im Bereich der circadianen Temperaturprofile, der Cortisolprofile, und v.a. bei R auch im Bereich der Schlafprofile vorliegen, wenn auch ihre Bindung an das depressive Syndrom nicht im strengen Sinne ausgeprägt sein muß.

Bei der Interpretation der Störung der Rhythmikparameter ist die beim Menschen vorwiegend durch soziale Zeitgeber erfolgende Synchronisation der endogenen Rhythmen von Bedeutung (155), da eine mögliche Störung in der Wahrnehmung solcher sozialen Zeitgeber im Verlauf einer depressiven Psychose naheliegt. Allerdings könnte man hiergegen einwenden, daß die in ihrer Ich-Umwelt-Beziehung ausgeprägter gestörten, schizophren Erkrankten keine solchen auffallenden Störungen der endogenen Rhythmik regelmäßig aufzuweisen haben (64).

4.2.5 R E M - Z e i t

Bei Insomniapatienten ist der prozentuale REM-Anteil einer Nacht geringer als bei Normalschläfern (138). Die Analyse der absoluten und prozentualen REM-Zeit im Verlauf depressiver Erkrankungen müßte demnach berücksichtigen, ob ein Insomnia-schlafprofil vorliegt oder nicht. Die relativ divergenten Befunde, die mitgeteilt wurden (s. Abs. 1.5.4), könnten unter diesem Gesichtspunkt nachanalysiert werden.

Die Analyse des REM-Schlafs ist aus mehreren Gründen in vielen Veröffentlichungen besonders hervorgehoben worden. Einmal bietet sich hier die Analyse eines ultradianen Rhythmus, d.h. mit mehreren Perioden innerhalb eines 24-h-Abschnitts, an (107), zum anderen erscheint nach neueren Untersuchungen die Qualität des REM-Schlafs im ersten, zweiten und dritten Drittel der Nacht unterschiedlich zu sein.

Unter "free-running"-Bedingungen nehmen die REM-Anteile besonders im ersten Drittel der Nacht zu (165). Dementsprechend ist neuerdings die Qualität des REM-Schlafs und besonders auch das erste zeitliche Auftreten von besonderem Interesse in der Depressionsforschung. Im Zusammenhang mit verfrüht einsetzendem REM scheinen, etwa unter "free-running"-Bedingungen, auch die Temperaturminima verfrüht aufzutreten; hier ergibt sich eine Parallele zu den Befunden bei depressiven Patienten (134).

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine dementsprechende Korrelationsrechnung von Temperaturverlauf und REM-Schlaf nicht vorgenommen, da die kontinuierliche Temperaturmessung eine zusätzliche technische Belastung der Patienten ergeben hätte, die unter Berücksichtigung des Gesamtdeings nicht mehr zumutbar erschien.

4.2.6 R E M - Z y k l u s

Der REM-Zyklus bleibt unter Freilaufbedingungen konstant (154). Aus neueren Befunden haben sich Hinweise für eine Koppelung von REM-Zyklus und ultradianen Sekretionsperioden von Noradrenalin ergeben (163). Daraus würde sich folgern lassen, daß eine Änderung des ultradianen NA-Sekretionsmusters, etwa unter SE-Einfluß, auch eine Veränderung des REM-Zyklus zur Folge haben sollte. Eine Veränderung des REM-Zyklus durch SE war in der vorliegenden Untersuchung nur kasuistisch zu beobachten. Es handelt sich hierbei offenbar nicht um ein regelmäßiges Phänomen.

Die von uns beobachtete weitgehende Stabilität der REM-Zyklen unter dem Einfluß des seriellen SE gibt einen Hinweis darauf, daß dieses Therapieverfahren, ähnlich wie ein freilaufender endogener Rhythmus, die ultradiane Rhythmik insgesamt nur wenig beeinflußt.

4.2.7 R E M - D i c h t e

In den Korrelationsanalysen zeigte sich eine gewisse Beziehung zwischen REM-Dichte unter Ausgangsbedingungen und dem Grad der psychopathologischen Besserung. Bei Berechnung der Gruppenunterschiede zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied, obwohl auch hier ein Trend zu höherer REM-Dichte in der R-Gruppe bei zugleich geringerer REM-Zeit auffiel.

Die Beziehung zwischen REM-Dichte und REM-Zeit erweist sich bei genauer Überprüfung als nicht streng reziprok. Beide Parameter nehmen besonders nach den ersten SE zu, erst im 6. SE zeigt sich bei zunehmender REM-Zeit abnehmende REM-Dichte.

Die REM-Zeitanalyse und REM-Dichtemessung unter den Versuchsbedingungen eines freilaufenden Rhythmus tragen nicht zur Klärung dieser Fragen bei (164); es wurden bereits verschiedene Oszillatoren für die REM-Dichte und die REM-Zeit angenommen (164). Es scheinen größere Stichproben erforderlich, um zu diesen Problemen zusammenhängende und gesicherte Aussagen machen zu können.

Der Befund der etwas höheren REM-Dichte bei den R könnte in Beziehung gesetzt werden zu einer Beobachtung, wonach sog. "rein"-depressive Patienten eine höhere REM-Dichte haben sollen als solche depressive Patienten, die grundlegende oder komplizierende schwere organische Erkrankungen aufweisen (36). Diese Möglichkeit erscheint aufgrund der langjährigen Anamnese und der sorgfältigen Verlaufsbeobachtung der Patienten dieser Studie nicht gegeben.

4.3 BIOCHEMIE

Die Analyse der Unterschiede des Schlafverhaltens beider Populationen ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil aufgrund der "Schlafpattern" Rückschlüsse auf bestimmte biochemische Funktionen möglich sind, die wiederum im ZNS eine topische Zuordnung erlauben (100).

Prinzipielle Schwierigkeiten ergeben sich aus der großen Variabilität der biochemischen Befunde von Spezies zu Spezies, so daß nur mit Vorsicht vom Tierversuch auf die Verhältnisse beim Menschen geschlossen werden kann.

So scheint einer der Synchronisatoren der normalen Schlafstadienfolge, der Nucleus suprachiasmaticus, bei der Ratte eine extrem wichtige, beim Primaten und beim Menschen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen (48).

Es konnte nachgewiesen werden, daß beim Tier bereits externe Zeitgeber eine andere Bedeutung haben, als beim Menschen: Während bei der Ratte der Hell-Dunkelwechsel die entscheidende Rolle spielt, sind beim Menschen v.a. soziale Determinanten für die Synchronisation endogener Rhythmen verantwortlich (7,155).

Der Schlaf wird heute als ein komplexes Zusammenspiel zahlreicher, zum Teil phylogenetisch recht alter Strukturen im ZNS interpretiert.

Während im Tierversuch eine weitgehend direkte Beobachtung möglich ist, können beim Menschen nur indirekt Rückschlüsse gezogen werden durch Eingriffe über GABA-, NA- und serotonerge Transmissionen in den Schlaf.

Von besonderer Bedeutung sind einerseits die charakteristischen Beeinflussungen der Schlafstadien durch bestimmte Medikamente:

Während Antidepressiva recht regelmäßig den REM-Schlaf vermindern (43), führen antipsychotische Pharmaka nach kurzer Latenz überwiegend zu einer Vermehrung des REM-Schlafs. Dieser Effekt kann allerdings im Verlauf einer mehrwöchigen Behandlung wieder verschwinden oder sich abschwächen (161).

Daraus ist die Denkmöglichkeit abgeleitet worden, daß antidepressive Maßnahmen mit einer Verringerung des REM-Schlafs einhergehen sollten. Diese Annahme ist durch die vorliegende Studie nicht zu bestätigen. Die Frage, warum nach 10tägigem Follow-up in einem weiteren SE kein REM-Rebound eintritt, muß offen bleiben. Der Befund eines sozusagen negativen REM-Rebounds bei drei von vier Patienten nach Follow-up-SE widerspricht den Beobachtungen amerikanischer Arbeitsgruppen, die mit Besserung der Depression eine Zunahme des REM-Rebounds festzustellen glaubten (146). Es ist natürlich grundsätzlich möglich, daß erst in diesem, an sich gesunden Stadium der SE einen Mechanismus erreicht, der von den antidepressiven Medikamenten relativ frühzeitig berührt wird.

In diesem Zusammenhang wäre ebenfalls eine neue Versuchsanordnung mit einer größeren Stichprobe zur Überprüfung wünschenswert.

Besondere Bedeutung hat die Entdeckung der circadianen Schwankung der Sensitivität bzw. der Anzahl zahlreicher Rezeptoren im ZNS (Alpha-, Beta-, Dopamin-, Endorphin-, GABA-, Acetylcholin-, Benzodiazepin-Rezeptoren) erhalten (73). Einige Antidepressiva, die bisher untersucht worden sind, verursachen hier ein besonderes "phase-shifting", besonders der Alpha- und Dopaminrezeptoren.

Die prinzipielle Bedeutung dieses Befundes wird allerdings durch die Beobachtung relativiert, daß ECT und einfacher SE kein "phase-shifting" verursachen, wenngleich zumindest ECT nach wie vor als wirksamste Behandlungsmöglichkeit der endogenen Depression anzusehen ist (38).

Die Analyse der pharmakologischen Wirkungen und des Rezeptor-Screenings selbst wird durch die meist polyvalente Rezeptoraktivität zahlreicher psychotroper Medikamente einerseits (158) und durch die zunehmend bekanntwerdende Interaktion der Transmitterwirkungen andererseits (37) relativiert.

Postsynaptische Beta-Blocker vermindern bei der Ratte den SWS und reduzieren in geringem Maße auch den REM-Schlaf. In ähnlicher Weise wirken auch zentrale Alpha-2-Agonisten (Clonidin, Metaboliten von Alpha-Methyl-Dopa) durch deren präsynaptische Wirkung die NA-Freisetzung gehemmt wird. Die mögliche Zunahme des REM-Schlafs und eine Steigerung des REM-Rebounds durch postsynaptische Alpha-Blockade (Phentolamin) ist in diesem Zusammenhang schwer einzuordnen (119).

Eher präsynaptisch wirkende Alpha-Blocker (Yohimbin) scheinen den REM-Schlaf eher weniger zu beeinflussen; allerdings haben diese Substanzen eher eine Zunahme von Wachstadien zur Folge, der "Arousing"-Effekt ist am deutlichsten unter Yohimbin (117).

Die präsynaptischen Alpha-Blocker antagonisieren den sedierenden Effekt der postsynaptischen Alpha-Stimulatoren, so daß eine komplexe Interaktion der Alpha- und Beta-Rezeptoren in der Genese der Schlafstadien und der Schlafstruktur vermutet wird (119).

Ebenso komplex erscheinen die Resultate der Läsionsstudien: Die Ausschaltung noradrenerger Projektionen führt zu einer Abnahme von REM-Schlaf bei gleichzeitiger Hypersomnie (41), während die Hemmung von Noradrenalin durch Alpha-MPT - wie auch die Alpha-1-Blockade (s.o.) - zu einer Vermehrung von REM-Schlaf führt (54,74).

Zur Erklärung der komplexen und z.T. widersprüchlichen Befunde wurden meist komplizierte Triggersysteme postuliert, wie etwa Einleitung der REM-Phasen durch Serotonin, Auslösung zuerst durch Acetylcholin und schließlich durch Noradrenalin (69).

Die Reduktion von REM und SWS bei den Respondern der vorliegenden Untersuchung könnte in den Dimensionen des noradrenergen neuromodulatorischen Systems mit einer funktionellen beta-adrenergen Insuffizienz einhergehen (119), wobei die Bedeutung eines solchen, vom Tierexperiment deduzierten Faktors in den komplexen Regulationen offenbleiben muß.

Bei diesen auf indirekten Rückschlüssen beruhenden pharmakologischen Rezeptormodellen ist also prinzipiell Zurückhaltung angebracht. Der mehrfach reproduzierte Befund, nachdem trizyklische Antidepressiva zu einer weiteren (?) Subsensitivität bzw. Abnahme von Beta-Rezeptoren führen (140), wäre etwa mit der zuvorgenannten Spekulation schlecht in Übereinstimmung zu bringen und würde komplexe Zusatzannahmen (im Bereich der Feed-back-Regulation) erforderlich machen.

Das vermehrte Auftreten von Wachstadien im Schlaf der Insomniapatienten ist pharmakologisch ebenfalls schwer zu interpretieren:

Während die Wirkung von Amphetamin generell über die Einwirkung auf Noradrenalin- und Dopamin-Rezeptoren im Hypothalamus postuliert wird (45), wird ein erhöhtes Arousal im allgemeinen mit Desinhibition des serotonergen Raphe-Systems in Verbindung gebracht (68). Andererseits wirken serotonerge Pharmaka eher sedierend und leicht hypnotisch (76).

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 11 Patienten (8 Frauen, 3 Männer; Alter zwischen 35 und 64 Jahren) mit einer gut gesicherten endogenen unipolaren Depression, die mindestens 4 Wochen lang keine antidepressive Pharmakotherapie erhalten hatten, wurde eine sechsmal wiederholte Schlafentzugsbehandlung durchgeführt. Hierbei sollten genauere Aufschlüsse über die Wirksamkeit einer solchen Behandlung erhalten werden und durch zahlreiche parallelisierte psychopathometrische und biologische Untersuchungsbefunde Hypothesen entwickelt werden:

- zur Frage der Rolle von Störungen biologischer Rhythmen im Verlauf affektiver Erkrankungen,
- zur Frage der Wirkprinzipien der Schlafentzugsbehandlung mit einer möglichen Einwirkung auf solche eventuell gestörten biologischen Rhythmen und
- zur Frage des Zusammenhangs zwischen adrenerger Aktivierbarkeit und dem "Ansprechen" auf Schlafentzug.

In der Untersuchung war herauszuarbeiten, ob es möglich ist, Prädiktorfunktionen für einen Erfolg eines repetitiven Schlafentzugs aus der Vielzahl der biologischen Daten zu erarbeiten.

Es haben sich vier verschiedene Antwortmuster auf repetitiven Schlafentzug ergeben. Die endgültigen Ergebnisse zeigten einer "drop-out", 5 Responder und 5 Non-Responder. Die eintretende bzw. ausbleibende Besserung nach dem ersten Schlafentzug ermöglichte keine Voraussage über den Behandlungserfolg nach wiederholtem Schlafentzug.

Die REM-Latenz war charakterisiert durch eine hohe intraindividuelle Variabilität und war nicht regelmäßig verkürzt; bei einigen Patienten war die REM-Latenz ungewöhnlich lang.

Die Responder konnten schließlich hinsichtlich der Parameter der Schlaf-Wach-Polygraphie beschrieben werden durch ein vorwiegend insomnia-artiges Schlafprofil im Verlauf der Depression, das sich im Behandlungsverlauf nur zeitweilig normalisierte und in einer Follow-up-Untersuchung in gebessertem Zustand wieder als gestört erwies.

Bis zum Untersuchungsende wurde nach jedem Schlafentzug ein erwarteter REM-Rebound festgestellt, der REM-Schlaf insgesamt war gegenüber dem zu erwartenden Anteil bei Standardpopulationen gesunder Probanden etwas vermindert.

Offenbar profitieren also nur solche Patienten von einer wiederholten Schlafentzugsbehandlung, die objektivierbare Schlafstörungen aufzuweisen haben, während der unerwartet hohe Anteil von Patienten ohne nachweisbare Schlafstörungen trotz subjektiver Klagen durch die Schlafentzugsbehandlung insgesamt nicht gebessert werden konnte.

Pathologische circadiane Schwankungen im Plasma-Cortisol und in der Körpertemperatur während der Depression zeigten keine typische Form einer Störung, obgleich bei allen Patienten unspezifische Störungen nachzuweisen waren.

Durch die Schlafentzugsbehandlung wurden solche Störungen in offenbar unspezifischer Weise in Richtung auf physiologischere Bedingungen hin reguliert, ohne daß sich ein Bezug zur psychopathologischen Situation des Patienten im einzelnen erkennen ließ.

Die noradrenerge Antwort auf experimentellen Streß zeigte erneut Hinweise auf eine mögliche Rolle catecholaminerger Mobilisierbarkeit im Falle eines frühzeitigen Ansprechens auf einen ersten Schlafentzug. Die wiederholte Schlafentzugsbehandlung jedoch scheint zu anhaltenden Besserungen nur dann zu führen, wenn noch ungeklärte zentrale Mechanismen, die einen Bezug sowohl zur Depression als auch zur Schlafstörung haben, beeinflußt werden.

6. *Tabellarischer Anhang*

Tab. 1:

EEG-SCHLAFSTUDIEN BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN

AUTOR	DIAGNOSE	PAT	TST	WACH	T 4		SWS		REM		REM-LATENZ	BEMERKUNGEN	
		n	min	min	%	min	%	min	%	min			
Diaz-Querrero et al. (1946)	man.-depr. Erkr.	6	342		24		1,6					Depr.: häufigere Stadienwechsel, oberflächl. Schlaf, häufigeres u. früheres Erwachen, SWS; hier "random" = ungef. T 4.	
Oswald et al. (1963)	endog. Depress. "autonomous melancholia"	6		76		8		35		21		Pat. bedeutend mehr Wach als Kont. Wachzeit allerdings auf Gesamtstadien bezogen, Loomis-Nomenkl., teilweise Barbituratmedikation.	
	Kontrolle	6		23		5,6		26		23			
Zung et al. (1964)	Depression	8	420			9		32				Erniedrigte Weckschwelle bei Depr. auf akustische Reize, Loomis- nomenklatur.	
Mendels & Hawkins (1967)	Depression	21	328		11	5		20		19		Depr. weniger SWS, v.a. T 4, und R viel Wach und "drowsiness", beson im letzten Drittel der Nacht.	
	Kontrolle	15	414		1	20							
Hartmann (1968)	man.-depr. Erkr. depr. Phase	6	383		39	10			100	26	63	Longitudinalstudie, Depr.: lange REM-Zeit, verkürzte REM-Latenz, teilweise Chlorpromazin/Imipramin- medikation.	
Mendels & Hawkins (1968)	neurot. Depress.	17	350	26	7	5,8		22		21		Schwere d. Depr. u. Alter d. Pat. sowie f. Gruppenunterschiede (TST SWS, WACH, REM) nicht verantwortl. Einteilung d. Pat. nach klin. Aspekten.	
	Kontrolle	15	414	6	1	19,5		34		25			
	psychot. Depr.	4	216	90	24	0,2		9		9			
	Kontrolle	6	411	14	3	19,2		32		23			
Lowy et al. (1971)	Depression	6	238			6,8		18		14	118	Longitudinalstudie, Daten vor Be- handlungsbeginn, lange REM-Latenz.	
Kupfer & Foster (1972)	leichte Depr.	19	392	24			22	6	86	22	50	REM-Latenz nimmt mit zunehmender Schwere der Depression ab.	
	schwere oder psychot.-Depr.	16	365	32			17	4	82	22	18		
Kupfer et al. (1972)	man.-depr. Erkr. depr. Phase:											Depressive seien keine homogene Gruppe.	
	Hypersomnie	5	486	10			38	8	109	23	54	Hypersomnie bei vergesellschafteter mit unipolaren, Hypersomnie mit bipolaren, Depressionen.	
	Hypers. + Li.	4	509	12			47	10	95	19	154		
	Hypersomnie	7	349	35			31	9	75	21	62	Lithium verlängert REM-Latenz.	
Hauri & Hawkins (1973)	"psychogenic" Depression	5	394				73	19	100	27		"Psychogenic" = vorausgehendes, an- sicheres Ereignis, Ansprechen auf Psychotherapie, "biogenic" meist endo- gen.	
	"biogenic" D.	5	331				26	7	89	27			
Kupfer & Foster (1975)	"psychot." Depr.	9	263	54			4	2	51	20	36	Verkürzte REM-Latenz auch bei manchen psychiatrischen Erkrankungen	
	schizo.-affekt. Psychose	6	346	15			18	5	81	23	32		
	uni/bipol. Depr.	16	350				22	6			40		
	Hypersomnie	9	450				17	4			43		
Kupfer (1976)	"primary" Depr.	18	299	35			2		21	39		REM-Latenz als differentialdiagnostisches Kriterium zur Unterscheidung von "primary" und "secondary" Dep.	
	"secondary" D.	11	336	12			6		21	71			
Gerner et al. (1979)	Depr. Responder	5	336				41	12	90	27	38	Ausgangswerte vor SE-Behandlung	
	Depr. Non-Resp.	5	361				36	10	80	22	46		
	Kontrolle	8	370				45	12	75	20	85		
Eigene Ergebnisse	Gesamtgruppe	10	415	69	14	18	4	73	14	75	15	80	Ausgangswerte vor SE-Behandlung
	Responder	5	369	93	20	6	1	69	15	53	11	102	
	Non-Responder	5	491	30	6	32	6	86	17	94	18	62	

TAB.2: SCHLAFPARAMETER

VARIABLE	ABKÜRZUNG	BEMERKUNG
Sleep-time	SPT	Zeit vom Einschlafen bis Aufwachen
Total-sleep-time	TST	Effektive Schlafzeit
Stadium 1	T 1	
Stadium 2	T 2	
Stadium 3	T 3	
Stadium 4	T 4	
Slow-wave-sleep	SWS	Stadien 3 + 4
Movement-time	MT	Mehr als 50% eines 30sec Abschnittes durch Muskelaktivität überlagert
Stadium 0 =Wach	T-WACH	SPT minus TST
Stadium REM	T-REM	Stadium der "schnellen Augenbewegungen"
Alle Schlafstadien in prozentualen Anteilen von SPT (T 1%, T 2%, usw.)		
Anzahl der REMs	REM-ANZ	Anzahl der "schnellen Augenbewegungen"
REM-Dichte	REM-DI	REM-ANZ pro min
REM-Latenz	REM-LAT	Zeit vom ersten T 1 bis ersten T-REM
REM-Zyklus	REM-ZYK	Zeit vom Beginn einer REM-Phase bis zum Beginn der nächsten REM-Phase
REM-Abstand	REM-ABST	Zeit vom Ende einer REM-Phase bis zum Beginn der nächsten REM-Phase
REM-Dauer	REM-DUR	Dauer der einzelnen REM-Phasen
REM-Periodenanzahl	REM-PER	Anzahl der REM-Phasen einer Nacht
REM-nonREM-Verhältnis	REM/nREM	Verhältnis von REM- zu non-REM-Schlaf
Aufwachanzahl	O-WECHS	Aufwachanzahl pro Nacht
Mittlere Wachdauer	O-DUR	T-WACH dividiert durch O-WECHS
Anzahl Stadienwechsel	GStadW	
Anzahl Einschlafvers.	SCHL-VER	
Body-movements	BM	Weniger als 50% einer 30sec Periode von Muskelaktivität überlagert

**TAB.3: ZUSAMMENSETZUNG DER
GESAMT POPULATION**

Patient	Geschlecht	Alter	Anzahl früherer Depressionen	Anzahl früherer Hospitalisierungen	Beginn der Erkrankung vor .. Jahren	Bestehende aktuelle Phase (Wochen)	Psychomotorische und andere Syndrome	Familiäre Belastung	Erfolg früherer Pharmakotherapie
1 A.F.	w	40	2	0	4	7	inh.	+	+
2 E.H.	w	38	2	1	5	8	inh.	+	-
3 E.L.	w	52	8	2	8	3	inh.	+	+
4 A.M.	w	64	4	2	40	8	ag.	+	+
5 E.P.	w	35	9	1	9	8	ag.	+	+
6 K.R.	m	48	2	0	30	3	ag.,Tb	+	Ø
7 J.S.	m	61	1	1	1	8	inh.para.	+	+
8 A.S.	w	49	4	3	6	4	inh.	+	+
9 L.S.	w	53	1	1	7	6	ag.para.	?	+
10 M.T.	w	54	2	1	4	6	inh.	+	+
11 W.W.	m	50	6	3	10	9	ag.	+	+

**TAB.4: VERGLEICH DER
UNTERGRUPPEN**

	Responder	Non-Responder
Alter d. Pat.(J)	49,6	50,4
Dauer d. Erkr.(J)	6,4	7,0
Anzahl d. Phasen	5,2	2,5
Psychomotorik	2x ag;3x inh	3x ag;3x inh
Dauer aktuelle Phase (W)	6,8	5,9

TAB.5: PROGRAMM I

TAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	26	27	28
SCHLAF	x	x	x	x			x	x			x	x			x	x	x	x			
SE-NR.					1	2			3	4			5	6							
SE-DAUER					60 h				60 h				60 h								
TELEMETRIE		36 h			84 h								84 h				36 h				
AMP 1-2	x																				
AMP 3-4					x	x		x		x		x		x		x	x		x		
HAM	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
CGI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
BL	x																				
BfS/S'	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
100 mm	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
MMPI		x																			
RR	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
PULS	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
TEMP.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
MA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
CORTISOL					x		x												x		
NA		x					x									x					
LABCR	x		x																x		
RÖNTGEN	x																				
EKG	x					x	x												x		
COMP.EEG		x					x												x		
STRESS		x																	x		
TAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18			

Meßzeitpunkte

7 Uhr :	AMP, HAM, CGI, BL, BfS/S', 100 mm, RR, Puls, Temperatur, Motor. Aktivität, Cortisol, Noradrenalin, Routine-Labor
12 Uhr :	100 mm, Cortisol, Noradrenalin
13 Uhr :	RR, Puls, Temperatur
17 Uhr :	CGI, BfS/S', 100 mm, RR, Puls, Temperatur, Cortisol, Noradrenalin
19 Uhr :	Temperatur, Motor. Aktivität
22 Uhr :	Temperatur (in SE)
24 Uhr :	100 mm, RR, Puls, Temperatur
4 Uhr :	100 mm, Temperatur

TAB.6: P R O G R A M M II

TAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	26	27	28
SCHLAF	x	x	x	x		x		x		x		x		x		x	x	x	x	x	x
SE-NR.					1		2		3		4		5		6				FU		
SE-Dauer					36h		36h		36h		36h		36h		36h				36h		
TELEMETRIE		36 h			60 h										60 h				36 h		
AMP 1-2	x																				
AMP 3-4	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HAM	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CGI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
BL	x																	x			
BfS/S'	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
100 mm	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MMPI		x															x				
RR	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
PULS	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
TEMP.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CORTISOL					x	x												x			
NA		x				x											x				
LABOR	x		x																		
RÖNTGEN	x																				
EKG	x					x													x		
COMP. EEG	x					x													x		
STRESS		x															x				
TAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	26	27	28

*Meßzeitpunkte
wie Programm I*

**TAB.7: VERLAUF DER HAMILTON-SKALA
UNTER THERAPIE
MIT SERIELLEM SCHLAFENTZUG**

	PAT.	1.SE				6.SE			ENDE	Follow-up-SE		
		vor	nach	nach Erh.		vor	nach	nach Erh.		vor	nach	nach Erh.
R ₁ RESP.	5	39	4	10		5	4	9	4	-	-	-
	7	44	15	44		28	11	22	22	6	2	0
	11	28	11	9		11	12	15	7	7	10	4
NR ₁	3	31	31	35		15	12	13	12	7	6	8
	10	30	26	26		15	12	14	18	8	4	6
R ₁ NON- RESP.	1	35	16	28		30	16	27	31			
	4	24	20	29		35	24	26	30			
	6	44	27	33		31	19	23	23			
	8	22	21	15		31	23	21	27			
NR ₁	2	30	38	27		-	-	-	-			
	9	41	32	35		45	19	28	36			
$\bar{x}$		34.1	21.9**	26.5*		24.6	15.2**	19.8*	20.9*	7	5.5	5
S.D.		7.7	10.1	11		12.5	6.2	6.6	10.7	0.8	3.4	3.4
Median		35	21	28		29	14	21.5	22.5	7	5	5

Wilcoxon-Test: * $p < 0,05$

** $p < 0,01$

**TAB. 8: VERLAUF DER von ZERSSSEN-SKALA
UNTER THERAPIE
MIT SERIELLEM SCHLAFENTZUG**

	1. SE						6. SE						Follow-up - SE					
	vor		nach		nach Erh.		vor		nach		nach Erh.		vor		nach		nach Erh.	
	7	19	7	19	7	19	7	19	7	19	7	19	7	19	7	19	7	19
R ₁	5	34	38	5	10	5	4	5	17	4	7	17	-	-	-	-	-	-
	7	22	27	23	6	21	23	25	16	15	15	15	10	21	4	2	0	4
	11	26	32	18	22	25	18	19	29	20	13	16	21	19	8	2	-	-
NR ₁	3	33	37	32	39	31	28	30	27	27	28	26	7	7	7	7	30	7
	10	17	25	33	32	17	2	11	21	12	2	11	9	9	24	24	2	2
R ₁	1	30	34	32	18	23	32	35	26	33	30	35						
	4	50	54	53	8	54	55	54	51	52	50	52						
	6	48	53	8	39	44	55	44	33	43	29	30						
	8	43	49	47	46	15	32	44	49	43	48	50						
ONRESPONDER	2	32	27	42	35	30	-	-	-	-	-	-						
	9	17	17	41	15	15	19	19	20	26	19	18						
	$\bar{x}$	32	35.7*	30.4	24.5	26.6*	26.8	28.7	28.9	27.5	24.1	26	12	14	11	9	11	4
	S.D.	11.4	12.0	15.5	14.2	12.5	18.1	15.6	12.3	15.3	16.1	14.4	7	7	9	10	17	3
	Median	32	34	32	22	25	25.5	27.5	26.5	26.5	21.5	21.5	9.5	14	7.5	5.5	2	4

**TAB. 9: VERLAUF DER AMP - SYNDROME
UNTER THERAPIE
MIT SERIELLEM SCHLAFENTZUG**

		vor 1.SE	nach 1. SE	nach 6. SE
<u>AMP 1</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	7.3 ± 3.1 7	4.7 ± 2.6 *	3.7 ± 2.5 *
<u>AMP 3</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	2.9 ± 1.8 3	2.5 ± 3.6 1	1.8 ± 2.4 1
<u>AMP 4</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	3.2 ± 4.5 0	2.2 ± 3.7 1	2.2 ± 4.4 0
<u>AMP 5</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	6.3 ± 2.6 7	5.2 ± 2.6 *	3.3 ± 2.7 *
<u>AMP 6</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	1.6 ± 1.9 1	1.4 ± 1.4 1	1.5 ± 1.6 1
<u>AMP 7</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	2.5 ± 2.6 2	1.9 ± 2.3 1	0.8 ± 0.8 1
<u>AMP 8</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	7.3 ± 4.4 8	5.8 ± 3.5 6	4.0 ± 2.9 4
<u>AMP 9</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	4.3 ± 4.0 3	4.1 ± 3.6 5	2.8 ± 2.6 2
<u>AMP 10</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	3.5 ± 1.8 4	2.1 ± 1.8 *	1.8 ± 1.5 *
<u>AMP 11</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	12.8 ± 8.0 10	8.1 ± 5.2 *	7.8 ± 7.4 *
<u>AMP 5- Schlafstörung</u>	$\bar{x} \pm SD$ Median	4.9 ± 1.9 5	2.6 ± 2.5 *	2.0 ± 1.4 *

* Wilcoxon-Test: $p < 0.05$

**TAB. 10: EINZELDATEN
FÜR REM-LATENZANALYSE**

	Pat.	A	1.SE		B ₂	6.SE		FU - SE	
			B ₁	Rec ₁		B ₆	Rec ₆	B _{FU}	Rec _{FU}
	1	189	132	117	48	78	51	76	/
	4	26	48	36	/	12	88	12	/
	6	118	49	47	44	35	35	19(45)	/
	8	/	20	18	/	9	6	13	/
	9	/	98	65	73	/	110	/	/
(M: n=4)		/	62 ±48	55 ±43	/	34 ±31	45 ±34	30 ±32	/
	3	/	77	149	/	94	64	92	90
	7	(17)2	20	171	76	48	12	85	52
	10	/	182	189	/	103	9	103	183
	11	151	127	93	/	82	91	65	162
	5	/	38	27	/	58	68	56	/
(M: n=4)		/	102 ±69	151 ±42	/	82 ±24	44 ±40	71 ±35	122 ±61
(M: n=5)		/	89 ±66	126 ±66	/	77 ±23	49 ±36	69 ±31	/
(M: n=9)		/	77	97		58	47	58	

LEGENDE

Zahlenangaben in min

- A Adaptationsnacht
- B₁ Ausgangsnacht vor 1.SE
- Rec₁ Erholungsnacht nach 1.SE
- B₂ Ausgangsnacht vor 2.SE
- B₆ Ausgangsnacht vor 6.SE
- Rec₆ Erholungsnacht nach 6.SE
- B_{FU} Ausgangsnacht vor Follow-up-SE
- Rec_{FU} Erholungsnacht nach Follow-up-SE

**TAB. 11: GRUPPEN-MITTELWERTSDATEN
ZUR VERLAUFSANALYSE**

VARIABLE		B1	Rec1	B6	Rec6	B-FU	Rec-FU
T-WACH (min)	R	92	78	85	49	39	51
	NR	30	10	43	24	27	
	M	69	39	66	37	33	
TST (min)	R	369	408	352	415	365	380
	NR	491	581	445	553	472	
	M	415	500	393	497	418	
SWS (min)	R	69	88	66	90	71	116
	NR	86	179	79	127	87	
	M	73	128	72	112	81	
T 4 (min)	R	6	18	35	17	30	50
	NR	32	93	32	67	28	
	M	18	54	34	44	32	
T-REM (min)	R	53	79	67	84	75	55
	NR	94	161	113	149	117	
	M	75	126	88	129	96	
REM-LAT (min)	R	102	151	82	44	71	122
	NR	62	55	34	45	30	
	M	80	102	58	45	51	
REM-ZYK (min)	R	115	105	110	115	87	96
	NR	114	101	94	117	112	
	M	114	103	103	116	98	
REM-DI (min ⁻¹)	R	10,2	11,5	13,0	10,7	10,7	8,5
	NR	8,0	9,0	14,0	10,3	11,7	
	M	9,7	9,6	13,5	10,6	11,2	

LEGENDE

R	RESPONDER		
NR	NON - RESPONDER		
M	GESAMT-POPULATION		
B1	AUSGANGSNACHT		
Rec1	ERHOLUNGSNACHT	NACH	1. SE
B6	NACHT	VOR	6. SE
Rec6	ERHOLUNGSNACHT	NACH	6. SE
B-FU	AUSGANGSNACHT	VOR	FOLLOW-UP-SE
Rec-FU	ERHOLUNGSNACHT	NACH	FOLLOW-UP-SE

**TAB. 12: SIGNIFIKANTE HAUPTERGEBNISSE
DER VERLAUFSANALYSE**

A	1 (WACH)	Unterschied $p < 0,05$	R vs NR in der Ausgangsnacht (T-Test)
	2 (TST)	Unterschied $p < 0,05$	R vs NR in der Ausgangsnacht (U-Test)
	3 (TST)	Unterschied $p < 0,02$	Rec6 vs BaseFU bei NR (T-Test)
	4 (TST)	Unterschied $p < 0,05$	Rec6 vs BaseFU in Gesamtpopul. (Wilcoxon)
	5 (SWS)	Unterschied $p < 0,05$	Rec6 vs BaseFU in Gesamtpopul. (Wilcoxon)
	6 (T 4)	Unterschied $p < 0,05$	R vs NR in der Ausgangsnacht (Mann-Whitney, T-Test)
	7 (T 4)	Unterschied $p < 0,05$	R vs NR in der 1. Erholungsnacht (Mann-Whitney, T-Test)
	8 (T 4)	Unterschied $p < 0,05$	Base1 vs Rec1 in Gesamtpopul. (Wilcoxon)
	9 (T 4)	Unterschied $p < 0,05$	Base1 vs BaseFU in Gesamtpopul. (Wilcoxon)
B	1 (REM)	Unterschied $p < 0,04$	Base1 vs Rec1 bei NR (T-Test)
	2 (REM)	Unterschied $p < 0,05$	Base1 vs Rec1 in der Gesamtpopul. (Wilcoxon)
	3 (REM)	Unterschied $p < 0,05$	Base1 vs Rec6 in der Gesamtpopul. (Wilcoxon)
	4 (Zyklus)	Unterschied $p < 0,05$	Rec6 vs BaseFU in der Gesamtpopul. (Wilcoxon)

LEGENDE

A gilt für Abb. 15

B gilt für Abb. 16

Die Ziffern beziehen sich auf ★ in diesen Abb.

**TAB. 13: GRUPPEN-MITTELWERTSDATEN
DER VARIANZANALYSE**

VARIABLE		1	2	5	6	M _w
SPT (min)	R	450 ± 87	496 ± 58	438 ± 72	475 ± 108	465
	NR	503 ± 63	642 ± 129	488 ± 82	593 ± 109	556
	M _w	474	561	460	528	
TST (min)	R	361 ± 83	434 ± 93	352 ± 87	434 ± 98	396
	NR	484 ± 55	623 ± 125	445 ± 83	557 ± 110	527
	M _w	416	518	393	489	
SWS (min)	R	63 ± 20	88 ± 63	66 ± 38	110 ± 47	82
	NR	89 ± 22	176 ± 66	79 ± 49	119 ± 74	116
	M _w	75	127	72	114	
T-REM (min)	R	60 ± 19	98 ± 48	67 ± 26	99 ± 75	81
	NR	105 ± 26	183 ± 56	113 ± 64	172 ± 93	143
	M _w	80	136	88	131	
T-REM%	R	14 ± 6	19 ± 8	16 ± 6	19 ± 9	17
	NR	21 ± 6	28 ± 10	23 ± 10	28 ± 12	25
	M _w	17	23	19	23	
REM-Anz	R	661 ± 413	950 ± 388	885 ± 428	1093 ± 1116	897
	NR	903 ± 370	1846 ± 1174	1316 ± 618	1587 ± 1132	1413
	M _w	769	1348	1077	1313	
REM/nREM	R	0,21 ± 0,09	0,29 ± 0,11	0,24 ± 0,07	0,29 ± 0,19	0,25
	NR	0,29 ± 0,09	0,44 ± 0,22	0,34 ± 0,17	0,45 ± 0,27	0,38
	M _w	0,25	0,36	0,28	0,36	
GStadW	R	103 ± 67	92 ± 28	92 ± 39	89 ± 34	94
	NR	71 ± 20	137 ± 71	94 ± 31	132 ± 60	109
	M _w	89	113	93	108	

LEGENDE

1 VOR 1.SE
2 NACH 1.SE
5 NACH MIND. 2 NÄCHTEN EINES SE AM ENDE DER BEHANDLUNG
6 NACH 6.SE
M_w MITTELWERTE

**TAB.14: SIGNIFIKANTE HAUPTERGEBNISSE
DER VARIANZANALYSE**

VARIABLE	CLUSTER (v-n..)	MESSZEITPUNKT (v-n..)	WECHSELWIRKUNG (v-n)
SPT	p<0,026 F= 7,95	-	-
TST	p<0,006 F=14,76	p<0,020 F= 4,06	-
SWS	-	p<0,046 F= 3,17	-
T-REM	p<0,084 F= 4,05	p<0,003 F= 6,37	-
T-REM%	-	p<0,023 F= 3,91	-
REM-Anz	-	p<0,025 F= 5,66	-
REM/nREM	-	p<0,023 F= 3,90	-
GStadW	-	-	p<0,034 F= 3,49

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Ackenheil M., Albus M., Müller Th., Welter D., Zander K., Engel R.: Catecholamine response to short-term stress in schizophrenic and depressive patients. In: Catecholamines: Basic and Clinical Frontiers. Proc. of the 4 th Catecholamine Symp., Pergamon Press, Oxford, 1937-1940 (1979)
- 2) Adam K., Oswald I.: Sleep is for tissue restoration. J. Roy. Coll. Physicians 11, 376-388 (1977)
- 3) Agnew H.W., Webb W.B., Williams R.L.: The effects of stage four sleep deprivation. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 27, 68-70 (1964)
- 4) Amin M.: Response to sleep deprivation and therapeutic results with antidepressants. Lancet 2, (8081), p.165 (1978)
- 5) Angst J., Grof. P., Hippius H., Pöldinger W., Varga E., Weis P., Wyss F.: Verlaufsgesetzlichkeit depressiver Syndrome. In: Hippius H., Selbach H. (Hrsg.): Das depressive Syndrom. Urban & Schwarzenberg, München, 93-100 (1969)
- 6) Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie: Das AMP-System, 2. Auflage, Springer, Berlin (1972)
- 7) Aschoff J.: Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik. Naturwiss. 41, 49-56 (1954)
- 8) Aserinsky E., Kleitman N.: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science. 118, 273-274 (1953)

- 9) Ashcroft G.W.: Modified amine hypothesis for the aethiology of affective illness. *Lancet* 2, 573-577 (1972)
- 10) Benkert O., Renz A., Marano C., Matussek N.: Altered tyrosine daytime plasma levels in endogenous depressive patients. *Arch. Gen. Psychiatry.* 25, 359-363 (1971)
- 11) Benkert O., Hippus H.: *Psychiatrische Pharmakotherapie*. Dritte Auflage, Springer, Heidelberg, 8-83 (1980)
- 12) Berger H.: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 87, 527-570 (1929)
- 13) Berger R.J.: Tonus of extrinsic laryngeal muscles during sleep and dreaming. *Science*, p.840 (1934), zitiert nach Mendelson W.B., Gillin J.Ch., Wyatt R.J.: *Human Sleep and Its Disorders*. Plenum Press, New York (1977)
- 14) Bhanji S., Roy G.A.: The treatment of psychotic depression by sleep deprivation: a replication study. *Br. J. Psychiat.* 127, 222-226 (1975)
- 15) Bhanji S., Roy G.A.: Analysis of mood change during and following sleep deprivation therapy. *Acta Psychiatr. Scand.* 58, 379-383 (1978)
- 16) Bericht über das bayerische Gesundheitswesen für das Jahr 1978. 86. Band, herausgegeben von den Bayerischen Staatsministerien des Innern und für Arbeit und Sozialordnung, München, p.15 (1979)
- 17) Bleuler E.: *Lehrbuch der Psychiatrie*. 13.Auflage, Springer, Heidelberg (1975)

- 18) Bojanovsky J., Pflug B., Tölle R., Über Th.: Vegetative Effekte des therapeutischen Schlafentzugs bei Depressiven. *Nervenarzt*, 44, 161-163 (1973)
- 19) Buddeberg C., Dittrich A.: Psychologische Effekte des Schlafentzugs. Eine kontrollierte Studie an Depressiven und Gesunden. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 225, 249-261 (1978)
- 20) Bunney W.E., Davis J.M.: Norepinephrine in depressive reactions. *Arch. Gen. Psychiatry.* 13, 483-494 (1975)
- 21) van den Burg W., van den Hoofdakker R.H.: Total sleep deprivation in endogenous depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 32, 1121-1125 (1975)
- 22) Cade J.P.F.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 36/II, 349-352 (1949)
- 23) Carrol J.B., Curtis G., Mendels J.: Neuroendocrine regulation in depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 33, 1039-1058 (1976)
- 24) Cerletti U., Bini L.: L'élettroshock. *Arch. Gen. Neurol. Psychiat.* 19, p.266 (1938)
- 25) Christodoulou G.N., Malliaras D.E., Lykouras E.P., Papadimitriou G.N., Stefanis C.N.: Possible prophylactic effect of sleep deprivation. *Am. J. Psychiatry* 135:3, 375-376 (1978)
- 26) Christodoulou G.N., Malliaras D.E., Lykouras E.P., Papadimitriou G.N., Stefanis C.N.: (Letter to the editor) *Am. J. Psychiatry* 135:8, p.1001 (1978)
- 27) Coble P., Foster F.G., Kupfer D.J.: Electroencephalographic sleep diagnosis of primary depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 33, 1124-1127 (1976)

- 28) Coppen A.: The biochemistry of affective disorders.
Brit. J. Psychiatry. 113, 1237-1264 (1967)
- 29) Degkwitz R., Helmchen H., Kockott G., Monitour W.,
(Hrsg.): Diagnosenschlüssel und Glossar psychiatri-
scher Krankheiten. Vierte Auflage, Springer,
Heidelberg (1975)
- 30) Dement W., Kleitman N.: Cyclic variations in EEG
during sleep and their relation to eye movements, body
motility and dreaming. Electroencephalogr. Clin.
Neurophysiol. 9, 673-690 (1957)
- 31) Detre T., Himmelhoch J., Swartzburg M., Anderson C.,
Byck R., Kupfer D.J.: Hypersomnia and manic-de-
pressive disease. Am. J. Psychiatry. 128, 1303-1305
(1972)
- 32) Diaz-Guerrero R., Gottlieb J.S., Knott J.R.: The sleep
of patients with manic-depressive psychosis, depres-
sive type. Psychosom. Med. 8, 399-404 (1946)
- 33) Engel R.R.: Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes
eines automatisierten MMPI-Befundsystems in einer
psychiatrischen Klinik. In: Tack W.H. (Hrsg.): Bericht
über den 30. Kongreß der deutschen Gesellschaft für
Psychologie, Band 2, Hogreve, Göttingen, 51-53 (1977)
- 34) Feinberg I.: The ontogenesis of human sleep and the
relationship of sleep variables to intellectual func-
tion in the aged. Comprehens. Psychiatry. 9, 138-147
(1968)
- 35) Foster F.G., Kupfer D.J., Weis G., Lipponen V.,
McPartland R., Delgado J.: Mobility recording and
cycle research in neuropsychiatry. J. Interdiscipl.
Cycle Res. 3, 61-72 (1972)

- 36) Foster G.F., Kupfer D.J., Coble P., McPartland R.:
Rapid eye movement sleep density. Arch. Gen.
Psychiatry. 33, 1119-1127 (1976)
- 37) Fozard J.R., Mobarok Ali A.T.M., Newgrogh G.:
Blockade of serotonin receptors on autonomic neurons
by (-)cocaine and some related compounds. Europ. J.
Pharmacol. 59, 195-210 (1979)
- 38) Freeman C.P.L., Basson J.V., Crighton A.: Doubleblind
controlled trial of electroconvulsive therapy (E.C.T.)
and simulated E.C.T. in depressive illness. Lancet,
738-740, 8.Apr. (1978)
- 39) Freud S.: Project for a scientific psychology (1895)
In: Bonaparte M., Freud A., Kres E. (Hrsg.): The
Origins of Psychoanalysis: Letters to Wilhelm Fliess,
Drafts and Notes, 1887-1902, Basic Books, New York,
p.400 (1954). Zitiert nach: Mendelson W.B., Gillin
J.Ch., Wyatt R.J.: Human Sleep and Its Disorders.
Plenum Press, New York (1977)
- 40) Friedman L., Bergmann B.M., Rechtschaffen A.:
Effects of sleep deprivation on sleepiness, sleep in-
tensity, and subsequent sleep in the rat. Sleep. 1(4),
369-391 (1979)
- 41) Gaillard J.-M., Kafi S.(1978): Brain catecholaminer-
gic control of paradoxical sleep: pharmacological
studies. In: Passouant P. (Hrsg.): Pharmacology of the
States of Alertness. Pergamon Press, New York (im
Druck). Zitiert nach: Putkonen P.T.S.: Alpha- and be-
ta-adrenergic mechanisms in the control of sleep
stages. Northern European Symposium on Sleep
Research, Basel 1978, Sleep Research, MTP Press Ltd.,
Lancaster, 19-34 (1979)

- 42) Gerner R.H., Post R.M., Gillin J.C., Bunney W.E.:
Biological and behavioral effects of one night's sleep
deprivation in depressed patients and normals. J.
Psychiat. Research. 15, 21-40 (1979)
- 43) Gillin J.Ch.: Wyatt R.J., Fram D., Snyder F.: The
relationship between changes in REM-sleep and clinical
improvement in depressed patients treated with
amitryptiline. Psychoparmacol. 59, 267-272 (1978)
- 44) Globus G., Drury R., Phoebus E., Boyd R.: Ultradian
rhythms in performance (Abstr.) Psychophysiology. 7,
248-253 (1970)
- 45) Glowinski J., Axelrod J.: Effects of drugs on the
uptake, release and metabolism of H³-norepinephrine in
the rat brain. J. Pharmacol. exp. Therap. 149, 43-49
(1965)
- 46) Greenblatt M., Grosser G.H., Wechsel H.: Drugs in the
treatment of depression: controlled studies. In: Solo-
mon P. (Hrsg.): Psychiatric Drugs. Grune & Stratton,
New York, 198-210 (1966)
- 47) Gresham S., Agnew H.W., Williams R.L.: The sleep of
depressed patients. Arch. Gen. Psychiatry. 13, 503-50
(1965)
- 48) Groos G.A.: The suprachiasmatic nuclei as a central
pacemaker timing the sleep-wakefulness cycle. Fifth
European Sleep Congress of the European Sleep Research
Society, Abstracts, Amsterdam, (1980)
- 49) Griesinger W.: Berliner medicinisch-psychologische
Gesellschaft. Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1, 200-204
(1868). Zitiert nach: Mendelson W.B., Gillin J.Ch.,
Wyatt R.J.: Human Sleep and Its Disorders. Plenum
Press, New York, (1977)

- 50) Hajnsek F., Dogan S., Gubarev N., Dürriegl V., Stojanovic V., Jovanovic U.J.; Some characteristics of sleep in depressed patients- a polygraphic study. In: Jovanovic U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart, 197-202 (1973)
- 51) Hamilton M.: A rating scale for depression
J. Neurol. Psychiat. 23, 56-62 (1960)
- 52) Hartmann E., Verdone P., Snyder F.: Longitudinal studies of sleep and dream patterns in psychiatric patients. J. Nerv. Ment. Dis. 142, 117-126 (1966)
- 53) Hartmann E.: Longitudinal studies of sleep and dream patterns in manic-depressive patients. Arch. Gen. Psychiatry. 19, 312-329 (1968)
- 54) Hartmann E., Bridwell T.J., Schildkraut J.J.:
Alpha-methyl-paratyrosine and sleep in the rat. Psychopharmacologia (Berlin) 21, 157-164 (1971)
- 55) Hartmann E., Baekland F., Zwilling G.R.: Psychological differences between long and short sleepers.
Arch.Gen.Psychiatry. 26, 463-468 (1972)
- 56) Hauri P., Hawkins D.R.: Phasic REM, depression, and the relationship between sleeping and waking. Arch. Gen. Psychiatry. 25, 56-63 (1971)
- 57) Hauri P., Hawkins D.R.: Alpha-delta sleep. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiology 34, 233-237 (1973)
- 58) Hauri P., Hawkins D.R.: Individual differences in the sleep of depression. In: Jovanovic U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes, Fischer, Stuttgart, 193-196 (1973)

- 59) Hawkins D.R., Mendels J.: Sleep disturbances in depressive syndromes. Am. J. Psychiatry. 123, 682-690 (1966)
- 60) Hawkins D.R., Mendels J., Scott J., Bensch G., Teedey W.: The psychophysiology of sleep in psychotic depression: a longitudinal study. Psychosom. Med. 29, 329-344 (1967)
- 61) Hawkins D.R.: Implications of knowledge on sleep patterns in psychiatric conditions. Int. Psychiat. Clin. 7, 85-92 (1970)
- 62) Henry D.P., Starman B.J., Johnson D.C., Williams H.: A sensitive radioenzymatic assay for Norepinephrine in tissues and plasma. Life Science. 16, 375-384 (1975)
- 63) Hippius H., Selbach H.: Das depressive Syndrom. Urban & Schwarzenberg, München (1969)
- 64) Hippius H., Rüther E.: Klinik und Therapie von Störungen der Schlaf-Wach-Funktion. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 913-928 (1977)
- 65) Immich H.: Medizinische Statistik. Eine Einführungsvorlesung, Schattauer, Stuttgart (1974)
- 66) Jones M.T., Hillhanse E., Burden J.: Secretion of corticotropin releasing hormone in vitro. In: Frontiers in Neuroendocrinology, Vol. 4, Raven Press, New York (1976)
- 67) Jouvet M., Michel F.: Correlation électromyographiques du sommeil chez le chat décortiqué et méso-encephalique chronique. Comp. Rend. Soc. Biol. (Paris) 153, 422-425 (1959). Zitiert nach: Mendelson W.B., Gillin J.Ch., Wyatt R.J.: Human Sleep and Its Disorders. Plenum Press, New York, (1977)

- 68) Jouvet M.: Mechanisms of the states of sleep: a neuropharmacological approach. In: Kety S.S., Ewerts E.V., Williams H.L. (Hrsg.): Sleep and Altered States of Consciousness. Williams & Wilkins, Baltimore (1967)
- 69) Jouvet M.: The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergebn. Physiol.* 64, 166-308 (1972)
- 70) Jovanovic U.J.: The sleep waking cycle in healthy test subjects. *Waking and Sleeping* 1, 7-26 (1976)
- 71) Jovanovic U.J.: Sleep disturbances in neuropsychiatric patients. *Waking and Sleeping* 1, 67-88 (1976)
- 72) Jung R.: Zur Klinik und Pathogenese der Depressionen. *Zbl. f. ges. Neurol. u. Psychiat.* 119, (1952) 163. Vortrag, 67. Wandervers. Südwestdeutscher Neurologen und Psychiater, Baden-Baden (1951)
- 73) Kielholz P.: Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Huber, Bern, (1965)
- 74) King C.D., Jewett R.E.: The effects of alpha-methyl-tyrosin on sleep and brain norepinephrine in cats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 177, 188-194 (1971)
- 75) Kleitman N.: Basic rest activity cycle in relation to sleep and wakefulness. In: Kales A. (Hrsg.) *Sleep. Physiology & Pathology*, Lippincott, Philadelphia 33-38 (1969)
- 76) Koella W.P.: Serotonin - a hypnogenic transmitter and a antiwaking agent. *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 11, 181-186 (1974)

- 77) Kretschmar J.H., Peters U.H.: Schlafentzug zur Behandlung der endogenen Depression. In: Jovanovic U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes, Fischer, Stuttgart, 175-177 (1973)
- 78) Kugler J.: Schlaf und Vigilanz. In: Harrer G., Leutner V. (Hrsg.): Schlaf und Pharmakon, Symposion 1978, Schattauer, Stuttgart, 63-79 (1979)
- 79) Kuhn R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat. Schweiz. Med. Wschr. 87, 1135-1140 (1957)
- 80) Kupfer D.J., Foster F.G.: Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. Lancet 2, 684-686 (1972)
- 81) Kupfer D.J., Himmelhoch J.M., Swartzburg M., Anderson C., Byck R., Detre T.P.: Hypersomnia in manic-depressive disease. Dis. Nerv. Syst. 33, 720-724 (1972)
- 82) Kupfer D.J., Henninger G.R.: REM activity as a correlate of mood change throughout the night. Arch. Gen. Psychiatry. 27, 368-373 (1973)
- 83) Kupfer D.J., Foster F.G.: Sleep and activity in a psychotic depression. J. Nerv. Ment. Dis. 156, 341-348 (1973)
- 84) Kupfer D.J., Foster F.G.: The sleep of psychotic patients: does it all look alike? Dis. Nerv. Ment. 54, 143-159 (1975)

- 85) Kupfer D.J.: REM latency: a psychobiologic marker for primary depressive disease. *Biol. Psychiatry.* 11, (2), 159-174 (1976)
- 86) Lange H., Burr W., von Aswege J.: Sleep-stages shifts in depressive illness. *Biol. Psychiatry* 11 (2), 239-243 (1976)
- 87) Larsen J.K., Lindberg M.L., Skovgaard G.: Sleep deprivation as treatment for endogenous depression. *Acta Psychiat. Scand.* 54, 167-173 (1976)
- 88) Loomis A.L., Harvey E.N., Hobart G.A.: Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J. Exp. Psychol.* 21, 127-144 (1937)
- 89) Loosen P.T., Merkel U., Amerlung U.: Combined sleep deprivation and clomipramine in primary depression. *Lancet* 2, 156-157 (1976)
- 90) Lowy F.H., Cleghorn J.M., McClure D.J.: Sleep patterns in depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 153, 10-26 (1971)
- 91) Matussek N., Ackenheil M., Athen D., Beckmann H., Benkert O., Dittmer Th., Hippius H., Loosen P., Rüther E., Scheller M.: Catecholamine metabolism under sleep deprivation therapy of improved and notimproved depressive patients. *Pharmacopsychiat.* 7, 108-114 (1974)
- 92) Matussek N., Römisch P., Ackenheil M.: MHPG excretion during sleep deprivation in endogenous depression. *Neuropsychobiology* 3, 23-29 (1977)

- 93) Mendels J., Hawkins D.R.: Sleep and depression - a controlled EEG study. Arch. Gen. Psychiatry. 16, 344-354 (1967)
- 94) Mendels J., Hawkins D.R.: Sleep and depression - a follow-up study. Arch. Gen. Psychiatry. 16, 536-542 (1967)
- 95) Mendels J., Hawkins D.R.: Sleep and depression - further considerations. Arch. Gen. Psychiatry. 19, 445-452 (1968)
- 96) Mendels J., Chernik D.A.: A follow-up study of the sleep patterns of 3 unipolar depressed patients (Abstr.). In: Chase M.H., Stern W.C., Walter P.L. (Hrsg.): Sleep Research Vol. 1, Brain Information Service, University of California, Los Angeles, p.140 (1972)
- 97) Mendelson W.B., Gillin J.Ch., Wyatt R.J.: Human Sleep and Its Disorders. Plenum Press, New York, p.13 (1977)
- 98) Michaelis R.: Schlafsucht bei phasischen Depressionen. Nervenarzt 38, 301-305 (1967)
- 99) Michaelis R., Hofmann E.: Zur Phänomenologie und Ätiopathogenese der Hypersomnie bei endogen-phasischen Depressionen. In: Jovanovic U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer Stuttgart, 190-193 (1973)
- 100) Morgane P.J., Stern W.C.: Chemical anatomy of brain circuits in relation to sleep and wakefulness. Advances in Sleep Research 1, 1-131 (1974)

- 101) Müller C., Fialho O.: L'agrypnie, un nouveau traitement anti-dépresseur. L'Evolution Psychiatrique. 663-670 (1974)
- 102) Müller F.M.: Vitalsymptome und Schlafstörungen bei endogener Depression. Inaugural-Dissertation, Tübingen (1967)
- 103) Müller Th.: Radioenzymatische Simultanbestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im Plasma. Arzneim. Forsch. 28, p. 1304 (1978)
- 104) Naitoh P., Pasnau R.O., Kollar E.J.: Psychophysiological changes after prolonged deprivation of sleep. Biol. Psychiatry. 3, 309-320 (1971)
- 105) National Institute of Mental Health: 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy, w. (Hrsg.) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rev. Ed. Rockville, Maryland 217-222 (1976)
- 106) Oswald I., Berger R.J., Jaramillo R.A., Keddie K.M.G., Olley P.C., Plunkett G.B.: Melancholia and barbiturates: a controlled EEG, body and eye movement study of sleep. Brit. J. Psychiatry. 109, 66-78 (1963)
- 107) Papousek M.: Chronobiologische Aspekte der Zykllothymie. Fortschr. Neurol. Psychiat. 43, 381-440 (1975)
- 108) Papousek M.: Chronobiologische Aspekte des therapeutischen Schlafentzugs bei endogener Depression. In: Heimann H., Pflug B. (Hrsg.): Rhythmusprobleme in der Psychiatrie. Fischer, Stuttgart (1978)
- 109) Pflug B., Tölle R.: Die Behandlung endogener Depressionen durch Schlafentzug. Zbl. f. d. gesamt. Neurol. Psychiat. 196, p.7 (1969)

- 110) Pflug B., Tölle R.: Therapie endogener Depressionen durch Schlafentzug. *Nervenarzt* 42, 117-124 (1971)
- 111) Pflug B., Tölle R.: Disturbance of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *Int. Pharmacopsychiat.* 6, 187-196 (1971)
- 112) Pflug B.: Über den Schlafentzug in der ambulanten Therapie endogener Depressionen. *Nervenarzt* 43, 614-622 (1972)
- 113) Pflug B.: The effect of sleep deprivation on depressed patients. *Acta Psychiat. Scand.* 53, 148-158 (1976)
- 114) Pflug B.: The influence of sleep deprivation on the duration of endogenous episodes. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 225, 173-177 (1978)
- 115) Platman S.K., Fieve R.K.: Sleep in depression and mania. *Brit. J. Psychiatry.* 116, p.219-223 (1970)
- 116) van Praag H.M.: Monoamines and depression. *Pharmacopsychiatry* 2, 151-160 (1969)
- 117) Putkonen P.T.S., Leppävuori A., Stenberg D.: Paradoxical sleep inhibition by central alpha-adrenoceptor stimulant clonidine antagonized by alpha-receptor blocker yohimbine. *Life Sci.* 21, 1059-1066 (1977)
- 118) Putkonen P.T.S., Leppävuori A.: Increase in paradoxical sleep in the cat after phentolamine, an alpha-adrenoceptor antagonist. *Acta Physiol. Scand.* 100, 488-490 (1977)

- 119) Putkonen P.T.S.: Alpha- and beta-adrenergic mechanisms in the control of sleep stages. Northern European Symposium on Sleep Research, Basel 1978. Sleep Research, MTP Press Ltd., Lancaster, 19-34 (1979)
- 120) Raybin J.B., Detre T.P.: Sleep disorder and symptomatology among medical and nursing students. Comprehens. Psychiat. 10, 452-462 (1962)
- 121) Rechtschaffen A., Kales A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service, Brain Research Institute, Los Angeles (1968)
- 122) Roussel B., Buguet A., Bobillier P., Jouvet M.: Locus coeruleus, sommeil paradoxal, et noradrénaline cérébrale. Comp.Rend.Soc. Biol. (Paris), 161, 2537-2558 (1967)
- 123) Rudolf G.A.E., Schilgen B., Tölle R.: Antidepressive Behandlung mittels Schlafentzug, Nervenarzt, 48, 1-11 (1977)
- 124) Rudolf G.A.E., Tölle R.: The course of the night with total sleep deprivation as antidepressant therapy. Waking and Sleeping 2, 83-91 (1978)
- 125) Rütther E., Zander K.J., Nedopil N.: Telemetric investigations in psychiatric research. In: Klewe H.J., Kimmich H.P. (Hrsg.): Biotelemetry IV, 235-238 (1978)
- 126) Saletu B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf. Karger, Basel 14-16 (1976)

- 127) van Scheyen J.D.: Slaapdeprivatie bij de behandeling van unipolaire (endogene) vitale depressies. Ned. T. Genesk. 121, p.564 (1977)
- 128) Schildkraut J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am. J. Psychiatry 122, 509-522 (1965)
- 129) Schilgen B., Bischofs W., Blaszkiewicz R., Bremer W., Rudolf G.A.E., Tölle R.: Totaler und partieller Schlafentzug in der Depressionsbehandlung. Vorläufige Mitteilung, Arzneimittelforschung 26, 1171-1173 (1976)
- 130) Schou M.: Lithium: Ein Spezifikum gegen manisch-depressive Psychosen. Arzneimittelforschung 17, 172-176 (1967)
- 131) Schulte W.: Der Schlaf der Epileptiker, Schizophrenen und Manisch-depressiven. Dtsch. med. Wschr. 51, 1872-1875 (1955)
- 132) Schulte W.: Kombinierte Psycho- und Pharmakotherapie bei Melancholikern. 1. Rothenburger Gespräch 1965. In: Kranz H., Petrillovitsch N. (Hrsg.): Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Karger, Basel, 150-169 (1966)
- 133) Schulz H., Lund R., Doerr P.: The measurement of change in sleep during depression and remission. Arch. Psychiat. Nervenkr. 225, 233-241 (1978)
- 134) Schulz H., Zulley J.: Sleep onset REM episodes as an indicator of a disturbed coordination of the circadian sleep-wake and body temperature cycle. Fifth European Sleep Congress of the European Sleep Research Society, Abstracts, Amsterdam, (1980)

- 4
- 135) Simon O., Schulz H., Rassmann W.: The definition of waking stages on the basis of continuous polygraphic recordings in normal subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 42, 48-56 (1977)
- 136) Snyder F.: Electroencephalographic studies of sleep in psychiatric disorders. In: Chase M.H. (Hrsg.): *The Sleeping Brain*. Brain Information Service, University of California, Los Angeles, 376-393 (1972)
- 137) Snyder F.: NIH studies of EEG sleep in affective illness. In: Williams T.A., Katz M.M., Shield J.A. (Hrsg.): *Recent Advances in the Psychobiology of Depressive Illness*. U.S. Government Printing Office, Washington D.C. 171-192 (1972)
- 138) Snyder F.: Unresolved questions concerning the interrelation of sleep loss and depression. In: van Praag H.M., Meinardi H. (Hrsg.): *Brain and Sleep*. De Erven Bohn BV, Amsterdam 85-105 (1974)
- 139) Spitzer R.L., Endicott J., Robins E.: Clinical criteria for psychiatric diagnosis and DSM-III. *Amer. J. Psychiatry* 132, 11, 1187-1192 (1975)
- 140) Stone E.A.: Subsensitivity to norepinephrine as a link between adaption to stress and antidepressant therapy: an hypothesis. *Res. Comm. Psychol. Psychiat. Behav.* 4, 241-255 (1979)
- 141) Svendsen K.: Sleep deprivation therapy in depression. *Acta Psychiat. Scand.* 54, 184-192 (1976)
- 142) Taub J.M., Berger R.J.: Sleep stage patterns associated with acute shifts in the sleep-wakefulness-cycle. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 35, 613-619 (1973)

- 143) Uhde T.W.: Circadian rhythms and sleep deprivation in depression. Vortrag: Fifth European Sleep Congress of the European Sleep Research society, Amsterdam (1980)
- 144) Vogel G.W., Traub A.C., Ben-Horin P., Meyers G.M.: REM deprivation II. The effects on depressed patients. Arch Gen. Psychiatry 18, 301-311 (1968)
- 145) Vogel G.W., Thurmond A., Gibbons P.: REM sleep reduction effects on depression syndromes. Arch. Gen. Psychiatry 33, 765-777 (1975)
- 146) Vogel G.W., McAbee R., Barker K., Thurmond A.: Endogenous depression improvement and REM pressure. Arch. Gen. Psychiatry 34, 96-97 (1977)
- 147) Vogel G.W., Vogel F., McAbee R., Thurmond A.: Improvement of depression by REM sleep deprivation. Arch Gen. Psychiatry 37, 247-253 (1980)
- 148) Voss A., Kind H.: Ambulante Behandlung endogener Depressionen durch Schlafentzug. Schweizer Rundschau Med. (Praxis) 63, 564-565 (1974)
- 149) Wahlländer B.: Wiederholter Schlafentzug bei endogener Depression: Verlauf psychopathologischer, psychophysiologischer und biochemischer Parameter. Inauguraldissertation, München, im Druck.
- 150) Waldmann H.: Schlafdauer und psychopathologische Tagesrhythmik bei Depressiven. In: Jovanovic U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes, Fischer, Stuttgart, 184-187 (1973)
- 151) Webb W.B., Agnew H.W.Jr.: Effects on performance of high and low energy expenditure during sleep deprivation. Percept. Mot. Skills 37, 511-514 (1973)

- 152) Weitzman E.D., Goldmacher D., Kripke D.F., MacGregor P., Kream J., Hellman L.: Reversal of sleep-waking-cycle. Effect on sleep stage pattern and certain neuroendocrine rhythms. Trans. Amer. Neurol. Assoc. 93, 153-157 (1968)
- 153) Weitzman E.D., Kripke D.F., Goldmacher D., MacGregor P., Nogueira C.: Acute reversal of the sleep-waking-cycle in man. Arch. Neurol. 22, 483-489 (1970)
- 154) Weitzman E.D., Czeisler Ch.A., Zimmerman J.C., Ronda J.M.: Timing of REM and stage 3+4 sleep during temporal isolation in man. Sleep 2 (4), 391-407 (1980)
- 155) Wever R.: Grundlagen der Tagesperiodik beim Menschen In: Heimann H., Pflug B. (Hrsg.): Rhythmusprobleme in der Psychiatrie, Fischer, Stuttgart, 1-23 (1978)
- 156) Williams R.L., Karacan I., Hirsch C.J.: Electroencephalography of human sleep: clinical applications, John Wiley & Sons, New York (1974)
- 157) Wirz-Justice A., Pöhringer W., Hole G.: Sleep deprivation and clomipramine in endogenous depression. Lancet 2 p.912 (1976)
- 158) Wirz-Justice A.: Neurotransmitter receptors: circadian rhythms and their modification by light and drugs. Abstracts of the 12th CINP Congress. Progr. Neuropsychopharmacol. p.361 (1980)
- 159) Zander K.J., Ackenheil M., Engel R., Rüther E.: Prolonged and repeated sleep deprivation in patients with untreated endogenous depression. Effects on EEG, psychopathology, psychophysiological and biochemical parameters. 11th CINP Congress. (Abstracts). Wien (1978)

- 160) Zander K.J.: Repetitiver Schlafentzug bei depressiven Patienten, Vortrag in Tübingen, 5. Februar (1979)
- 161) Zander K.J., Rüther E., Kugler J.: EEG-Leistungsspektren und Schlafprofile im Zeitverlauf der neuroleptischen Wirkung. EEG-EMG Zeitschr. f. Elektroencephalographie, Electromyographie und verwandte Gebiete, 1, p.40 (1979)
- 162) v. Zerssen D.: Beschwerdenskalen bei Depressionen. Therapiewoche 46, 4426-4440 (1973)
- 163) Zimmer R., Kinner M., Hirschfeld B., Rüther E., Matussek N.: Relationship between ultradian norepinephrine plasma levels and REM-sleep. Fifth European Sleep Congress of the European Sleep Research Society, Amsterdam, (Abstracts), p.159 (1980)
- 164) Zimmerman J.C., Czeisler Ch.A., Laxminarayan S., Knauer R.S., Weitzman E.D.: REM-density is dissociated from REM sleep timing during free-running sleep episodes. Sleep 2 (4), 409-415 (1980)
- 165) Zulley J.: Distribution of REM sleep in entrained 24 hour and free-running sleep-wake cycles. Sleep 2 (4), 377-389 (1980)
- 166) Zung W.W.,K., Wilson W.P., Dodson W.E.: Effect of depressive disorders on sleep EEG responses. Arch. Gen. Psychiatry 10, 439-445 (1964)

Mein Lebenslauf

Ich wurde am 23. April 1956 in Friedenfels/ Lkr. Tirschenreuth als Sohn des Ministerialrats Dipl.Ing. Armin Lorenz und seiner Frau Barbara, geb. Roderer, geboren.

Von 1962 bis 1966 besuchte ich die Volksschule in Bonn an der Nikolausschule. Von 1966 bis 1972 absolvierte ich in Bamberg am Dientzenhofer-Gymnasium sieben Klassen. Nach weiteren zwei Klassen am Asam-Gymnasium in München legte ich 1974 die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1974 bis zum Sommersemester 1980 war ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München im Fach Humanmedizin immatrikuliert. 1976 absolvierte ich das Physikum, 1977 die erste ärztliche Prüfung, 1979 die zweite ärztliche Prüfung und 1980 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung. Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 5. November 1980.

Seit 6. Januar 1981 bin ich als Stabsarzt bei der Bundeswehr tätig.

Am 28. September 1981 heiratete ich die Dipl.Ing. Marianne Dreheim.

Axel Lorenz

